



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



مَنْ أَحْيَاهَا فَكَأَنَّمَا أَحْيَا النَّاسَ جَمِيعاً

هر که نفسی را حیات بخشد (از مرگ نجات دهد) مثل آن است
که همه مردم را حیات بخشیده است.

سوره مائده: ۳۲



خونم از نغمه کبریا
صحنه پوسته به جات
هر کس نغمه مرغ خولند دواز
زند که صحنه کبریا





medicalism



[HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran](https://t.me/Doctor_MIB_iran)



ژنتیک امری

گرد آورنده:

طاهره عشقی

دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مدیر تدوین:

دکتر سید محمد پیری

رتبه اول آزمون جامع علوم پایه پزشکی شهریور ۱۳۹۳

دارنده مدال طلای المپیاد دانشجویی پزشکی



سرشناسه:	عشقی، طاهره
عنوان و نام پدیدآور:	GBS ژنتیک امری به همراه سوالات چهارگزینه‌ای آزمون علوم پایه پزشکی و داندانپزشکی ۹۲ - ۹۷ / گردآورنده او مترجم / طاهره عشقی؛ مدیر تدوین محمد پیری.
مشخصات نشر:	تهران: تیمورزاده، ۱۳۹۸.
مشخصات ظاهری:	۱۳۶ص: مصور، جدول، نمودار.
شابک:	۹۷۸۶۰۰۲۳۸۷۶۰۸
وضعیت فهرست‌نویسی:	فیبیا
یادداشت:	کتاب حاضر ترجمه و تلخیص کتاب "Emery's elements of medical genetics" اثر پیتربی. ترن‌پشی و شان الارد است.
یادداشت:	نماینه
عنوان گسترده:	جی‌بی‌اس ژنتیک امری به همراه سوالات چهارگزینه‌ای آزمون علوم پایه پزشکی و داندانپزشکی ۹۲ - ۹۷.
موضوع:	ژنتیک پزشکی -- راهنمای آموزشی
موضوع:	Medical genetics -- Study and teaching
موضوع:	ژنتیک پزشکی -- آزمون‌ها و تمرین‌ها
موضوع:	Medical genetics -- Examinations, questions, etc
موضوع:	پزشکی -- علوم پایه -- آزمون‌ها و تمرین‌ها
موضوع:	Medical sciences -- Examinations, questions, etc
شناسه افزوده:	پیری، سیدمحمد
شناسه افزوده:	ترن‌پشی، پیتربی.
شناسه افزوده:	Turnpenoy, Peter D
شناسه افزوده:	الارد، شان
شناسه افزوده:	Ellard, Shan
شناسه افزوده:	امری، آلن ای. ایچ.
شناسه افزوده:	Emery, Alan E. H
رده بندی کنگره:	۱۳۹۸ ج ۹/ع ۵/۱۵۵ RB
رده بندی دیویی:	۶۱۶/۰۴۲
شماره کتابشناسی ملی:	۵۶۳۰۰۶۵

نام کتاب: GBS ژنتیک امری

گردآورنده: طاهره عشقی

مدیر تدوین: دکتر سیدمحمد پیری

ناشر: انتشارات تیمورزاده

مدیر تولید فرهنگی: نجمه حسین‌زاده

مدیر تولید فنی و چاپی: مهدی شاه‌محمدی

طراح جلد: واحد طراحی انتشارات تیمورزاده (حمیدرضا غلامی)

کتاب‌آرا: خسرو محمودزاده

نوبت چاپ: اول - ۱۳۹۸

شمارگان: ۱۵۰۰ نسخه

لیتوگرافی، چاپ و صحافی: خجستانگان

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۲۳۸-۷۶۰-۸

بهاء: ۳۹ هزار تومان



www.Teimourzadeh.com

e-mail: info@teimourzadeh.com



teimourzadehpab



تنها کتاب‌فروشی انتشارات تیمورزاده:

بلوار کشاورز - ابتدای خیابان ۱۶ آذر - شماره ۶۸

تلفن: ۸۳ ۸۳ ۸۳ - ۰۲۱ دورنگار: ۱۲ ۱۱ ۹۷ ۸۸



اعطای این کتاب مشمول قانون حمایت از مؤلفان، مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۳۸/۱۱/۱۱ و قانون ترجمه و تکثیر کتابها، نشریات و آثار صوتی مصوب ۱۳۵۰/۱۰/۶ است. بازنویسی، خلاصه‌برداری یا برداشت بخشی از متن، شکل‌ها و جدول‌های کتاب و انتشار آن در قالب کتاب‌های ترجمه، تألیف، خلاصه، آزمون یا نرم‌افزار و نیز تکثیر و تولید دوباره آن به هر شکل و شیوه از جمله چاپی، کپی، صوتی، تصویری و الکترونیکی بدون اجازه کتبی از ناشر پیگرد قانونی دارد.



پیشگفتار

به نام خداوند جان و خرد

ژنتیک پزشکی و ژنتیک انسانی، در خط مقدم تحقیقات پیرامون تنوع و توارث انسان ها قرار دارند، در حالی که در پیشرفت سریع زیست شناسی مولکولی، بیوشیمی و زیست شناسی سلولی نیز نقش دارند و از آن بهره می برند. به ویژه، در دهه آخر قرن ۲۰ و شروع قرن ۲۱ شاهد آغاز پروژه ژنوم انسانی بوده ایم که تلاشی هدفمند در جهت تعیین محتوای کامل ژنوم انسان است. ژنوم به زبان ساده به صورت مجموعه اطلاعات ژنتیکی گونه ما که در هر یک از سلول های هسته دار بدن رمز گردانی می شود، تعریف می گردد.

همگام با سایر موضوعات زیست شناسی نوین، پروژه ژنوم انسانی از طریق فراهم سازی بینش اساسی در مورد بسیاری از بیماری ها و پیشبرد تکامل ابزارهای تشخیصی به مراتب بهتر، اقدامات پیشگیری کننده و شیوه های درمانی در آینده نزدیک، در حال متحول کردن ژنتیک پزشکی و انسانی است. پروژه ژنوم انسانی پس از کامل شدن، توالی کامل تمام DNA انسان را در دسترس قرار خواهد داد. آگاهی از این توالی کامل، به نوبه خود، شناسایی تمام ژن های انسان را مقدور می سازد و در نهایت تعیین این موضوع را که چگونه تنوع در این ژن ها در ایجاد سلامت و بیماری نقش دارد، امکان پذیر می سازد.

در این بین یک جنبه از کار ژنتیک پزشکی که مربوط به تمام طب است، ارزش تأکید دارد: این علم نه تنها بر بیمار بلکه بر کل خانواده نیز متمرکز است. تاریخچه جامع خانوادگی، از گام های اولیه مهم در تجزیه و تحلیل هر نوع اختلال است، صرف نظر از اینکه ژنتیکی بودن این اختلال، شناخته شده یا ناشناخته باشد. تاریخچه ژنتیکی، از این جهت اهمیت دارد که می تواند نقشی حیاتی در تشخیص داشته باشد، می تواند ارثی بودن یک اختلال را نشان دهد، اطلاعاتی پیرامون تاریخچه طبیعی یک بیماری و تنوع در بروز آن فراهم کند و یا طرح توارث را آشکار سازد. به عنوان نمونه زمانی که ویژگی یک بیماری به طور منظم از یک نسل به نسل دیگر به ارث می رسد، ژن عامل، به عنوان یک آلل غالب است در صورتی که صفتی بعد از ازدواج افراد با خویشاوندی نزدیک ظاهر شود احتمالاً یک آلل مغلوب است که مستلزم وجود دو نسخه برای بیان فنوتیپ است. تشخیص یک بیماری ارثی، تخمین خطر برای سایر افراد خانواده را مقدور می کند تا بتوان اداره و تدبیر مناسب، پیشگیری و مشاوره برای بیمار و خانواده او در نظر گرفت. از این رو در این کتاب مباحث پایه ای و بالینی ژنتیک به صورت خلاصه جهت آشنایی کلی با مباحث پایه ای و همچنین آمادگی جهت شرکت در آزمون های علوم پایه پزشکی و دندان پزشکی گنجانده شده است.

طاهره عشقی

بهار ۱۳۹۸



تقدیمی

در پیشگاه با عظمت

پدر و مادر عزیزتر از جانم

که همچون شمع سحرگهی سوختند تا مرا بسازند، سر تعظیم فرود
می آورم و بر دستان پرمهر و نوازشگرشان جاتانه بوسه می زنم و
فاش می گویم که از جان شیرین، بیشتر دوستشان دارم.





فهرست مطالب

۲۵.....	نفوذ، شدت بروز و پلیوتروپی
۲۶.....	وراثت وابسته به X
۲۸.....	الگوی وراثت اتوزومی کاذب
۲۸.....	الگوهای وراثتی غیرمعمول
۲۹.....	موزائیسیم
۲۹.....	وراثت مادری جهش‌های میتوکندریایی
۳۰.....	پرسش‌های فصل ۴

فصل ۵: جهش و چندشکلی ۳۲

۳۲.....	جهش
۳۴.....	چندشکلی ژنتیکی
۳۵.....	پرسش‌های فصل ۵

فصل ۶: تفاوت‌های ژنتیکی در جمعیت ۳۷

۳۷.....	قانون هاردی - واینبرگ
۳۸.....	جهش و گزینش
۳۹.....	رانش ژنتیکی
۴۰.....	نقشه‌برداری ژنی و پروژه ژنوم انسانی
۴۲.....	آنالیز پیوستگی چندنقطه‌ای

فصل ۷: اصول ژنتیک سلولی بالینی ۴۳

۴۳.....	شناسایی کروموزوم
۴۴.....	ناهنجاری‌های کروموزومی

فصل ۱: مبانی علم ژنتیک ۱

۱.....	کروموزوم‌ها
۳.....	چرخه سلولی

فصل ۲: ژنوم انسان ۷

۷.....	ساختار DNA
۷.....	سازمان و ساختمان ژن
۹.....	ساختار کروموزوم‌های انسان
۱۰.....	مبانی علم ژنتیک
۱۱.....	پرسش‌های فصل ۲

فصل ۳: ابزارهای ژنتیک مولکولی انسان ۱۴

۱۴.....	آنالیز هریک از توالی‌های DNA و RNA
۱۶.....	کاوشگرهای اسیدنوکلئیک
۱۹.....	شیوه‌های آنالیز پروتئین
۱۹.....	پرسش‌های فصل ۳

فصل ۴: الگوهای توارث تک ژنی ۲۲

۲۲.....	اختلالات ژنتیکی با وراثت مندلی
۲۴.....	هم‌خونی
۲۵.....	الگوی وراثت اتوزومی غالب



GBS ژنتیک

۶۶..... خصوصیات ساختمان گلوبین در ارتباط با هموگلوبینوپاتی
 ۶۶..... اختلالات ژنتیکی هموگلوبین
 ۶۷..... کم‌خونی‌های همولیتیک
 ۶۷..... هموگلوبین‌هایی با خواص جدید
 ۶۸..... هموگلوبین‌هایی با تغییر میل ترکیبی به اکسیژن
 ۶۸..... واریان‌های هموگلوبین مرتبط با فنوتیپ‌های تالاسمی
 ۷۰..... انواع mRNA بدون عملکرد
 ۷۱..... پرسش‌های فصل ۹

فصل ۱۰: اساس مولکولی و بیوشیمیایی بیماری‌های ژنتیکی..... ۷۵

۷۵..... رابطه بین ژنوتیپ و فنوتیپ در بیماری‌های ژنتیکی
 ۷۶..... ژن‌های اصلاح‌کننده
 ۷۶..... اختلالات اسیدهای آمینه (آمینواسیدوپاتی‌ها)
 ۷۷..... نقایص متابولیسم پورین‌ها
 ۷۷..... بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی
 ۷۸..... موکوپلی ساکاریدوزها
 ۷۸..... تحلیل مکملی بیماری‌های ژنتیکی انسان
 ۷۹..... نقایص انتقال غشایی
 ۸۰..... اختلالات پروتئین‌های ساختمانی
 ۸۲..... جهش‌های ژن‌های کلاژنی
 ۸۶..... تعامل بین ژنوم‌های میتوکندریایی و هسته‌ای
 ۸۶..... بیماری‌های فارماکوژنتیک
 ۸۷..... مشکلات ژنتیکی در بیهوشی
 ۸۷..... سایر بیماری‌های فارماکوژنتیک مهم
 ۸۸..... درمان بیماری‌های ژنتیکی
 ۸۹..... درمان اختلالات متابولیسمی
 ۹۱..... ژن‌درمانی

فصل ۱۱: ژنتیک سیستم ایمنی..... ۹۵

۹۵..... انواع ایمنی ذاتی
 ۹۶..... کمپلکس اصلی سازگاری بافتی
 ۹۶..... چندشکلی و توارث هاپلوتیپ‌های HLA
 ۹۸..... اختلالات تک‌ژنی سیستم ایمنی

فصل ۱۲: ژنتیک اختلالات با توارث پیچیده..... ۹۹

۹۹..... آنالیز ژنتیکی صفات کیفی
 ۹۹..... اندازه‌گیری تجمع خانوادگی

۴۵..... ناهنجاری‌های ساختمان کروموزوم‌ها
 ۴۶..... ایزو کروموزوم‌ها

فصل ۸: سیتوژنتیک بالینی..... ۴۸

۴۸..... اختلالات اتوزومی
 ۵۰..... کروموزوم‌های جنسی و اختلالات آنها
 ۵۱..... کروموزوم
 ۵۲..... اختلالات تکامل گنادی و جنسی

فصل ۹: بیماری‌ها و اصول ژنتیکی آنها..... ۵۴

۵۴..... آکندروپلازی
 ۵۴..... آلزایمر
 ۵۵..... سرطان ارثی پستان و تخمدان
 ۵۵..... بیماری شارکوت - ماری - توت نوع ۱A (CMT1A)
 ۵۵..... لوسمی میلوژن مزمن
 ۵۶..... فیبروز کیستیک
 ۵۶..... دیستروفی عضلانی دوشن (DMP)
 ۵۶..... پولیپوز آدنوماتوی خانوادگی (جهش APC)
 ۵۷..... هیپرکلسترولمی خانوادگی (FH)
 ۵۷..... سندرم X شکننده
 ۵۷..... کمبود گلوکز ۶ - فسفات و دهیدروژناز (جهش G6PD)
 ۵۸..... بیماری هیرشپرونک
 ۵۸..... هولوپروزنسفال (HPT)
 ۵۹..... بیماری‌ها هانتینگتون (جهش HD)
 ۵۹..... دیابت شیرین وابسته به انسولین
 ۵۹..... سندرم مارفان
 ۶۰..... دیابت شیرین غیروابسته به انسولین (NUDDM)
 ۶۰..... بیماری کلیه پلی کیستیک (ADPKD)
 ۶۰..... سندرم پرادر-ویلی (pws)
 ۶۱..... رتینوبلاستوم
 ۶۱..... وارونگی جنسی یا جنسیت معکوس
 ۶۱..... کم‌خونی سلول داسی
 ۶۲..... تالاسمی
 ۶۲..... ترومبوفیلی
 ۶۳..... سندرم ترنر (TS)
 ۶۳..... اصول بیماری مولکولی
 ۶۵..... چگونگی ایجاد اختلال در تشکیل پروتئین طبیعی همراه با جهش‌ها



فهرست مطالب و شکل‌ها

فصل ۱۴: جنبه‌های ژنتیکی تکامل ۱۱۳

- نقش ژن‌ها در تکامل ۱۱۳
 مرحله اولیه تکامل ۱۱۳
 سلول‌های بنیادی و بازسازی ۱۱۴

فصل ۱۵: تشخیص قبل از تولد ۱۱۶

- آنالیز کروموزومی بعد از سونوگرافی ۱۱۶
 فناوری‌های نوظهور برای تشخیص قبل از تولد ۱۱۶
 مشاوره ژنتیکی و ارزیابی خطر ۱۱۹
 ژنتیک و جامعه ۱۲۰
 پرسش‌های فصل ۱۵ ۱۲۱
 نمایه ۱۲۳

- ارزیابی سهم نسبی ژن‌ها و محیط در صفات بیماری‌های پیچیده ۱۰۰
 تجزیه و تحلیل صفات کمی ۱۰۱
 نقشه‌برداری ژنتیکی صفات پیچیده ۱۰۱
 بیماری‌های با توارث پیچیده ۱۰۳
 پزشکی‌های مادرزادی چندعاملی ۱۰۵

فصل ۱۳: ژنتیک و سرطان ۱۰۷

- اساس ژنتیکی سرطان ۱۰۷
 تلومرها و انکوژن‌ها ۱۰۸
 ژن‌های سرکوب‌گر تومور ۱۰۸
 تغییرات سیتوژنتیکی در سرطان ۱۱۱
 سرطان و محیط ۱۱۱
 پرسش‌های فصل ۱۳ ۱۱۱

فهرست شکل‌ها

- کروموزوم انسانی ۱۰
 شکل ۲-۲. ژنوم میتوکندریایی ۱۱
 شکل ۳-۱. لکه‌گذاری ساترن ۱۶
 شکل ۳-۲. PCR ۱۸
 شکل ۴-۱. نمادهای مورد استفاده برای نمایش افراد، روابط خویشاوندی ۲۳
 شکل ۱۰-۱. عملکرد فراورده‌های ژن CFTR در کنترل و ورود و خروج یون‌ها از عرض غشا ۸۱

- شکل ۱-۱. مراحل متراکم و بسته‌بندی DNA به صورت کروموزوم ۱
 شکل ۱-۲. کروموزوم‌ها براساس موقعیت سانترومر توصیف می‌شوند ۲
 شکل ۱-۳. جدایی یک جفت کروموزوم در میوز. A. میوز طبیعی، B. عدم تفکیک در میوز I و C. عدم تفکیک در میوز II ۴
 شکل ۱-۴. مراحل میوز ۵
 شکل ۲-۱. سطوح مختلف فشرده شدن کروماتین در یک



مبانی علم ژنتیک

کروموزوم‌ها

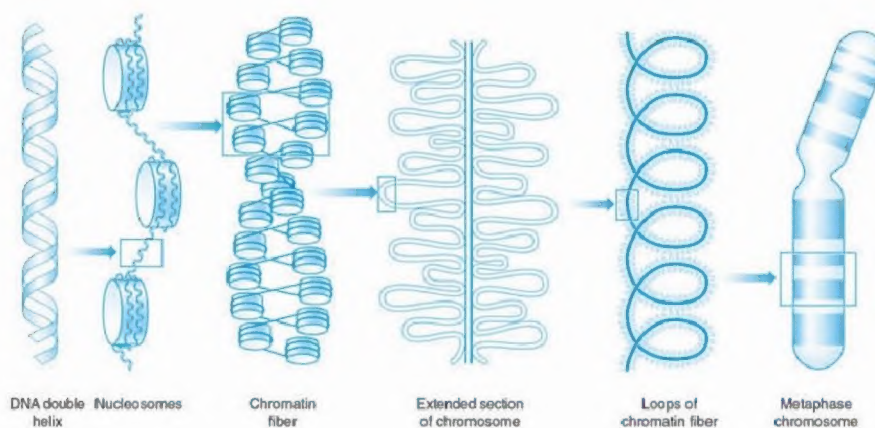
ژن‌های فعالند) و هترو کروماتین (تیره و حاوی توالی غیر فعالند) دیده می‌شود. محل قرار گرفتن ژن بر روی کروموزوم «لوکوس» ژن گفته می‌شود.

علم مطالعه کروموزوم‌ها و ساختمان و چگونگی به وراثت رسیدن آنها، «سیتوژنتیک» نامیده می‌شود.

به سلول‌های تشکیل دهنده بدن به استثناء سلول‌های رده زایا، سلول‌های سوماتیک گفته می‌شود. سلول‌های سوماتیک ۴۶ کروموزومی (شامل ۲۳ جفت کروموزوم) هستند. ۲۲ جفت از آنها در مرد و زن مشابه هستند و به کروموزوم‌های اتوزوم معروفند.

به هنگام تقسیم سلول، کروماتین موجود در هسته شکل همگن خود که مشخصه مرحله خارج از تقسیم است از دست داده، متراکم شده و به اندام‌هایی میله‌ای شکل به نام کروموزوم تبدیل می‌شود (کروم = رنگ + سوما = جسم).

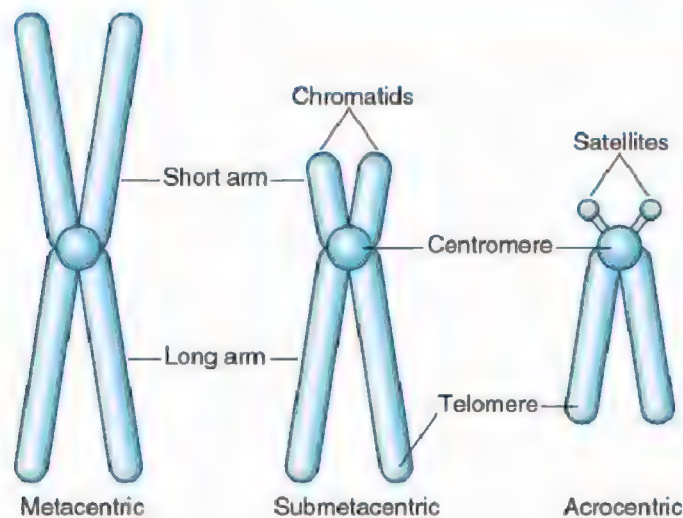
کروماتین از اسید دزوکسی ریبونوکلئیک (DNA) و پروتئین‌های کروموزومی تشکیل یافته است و ژن‌ها، که واحدهای اطلاعاتی وراثتی است، در DNA کروموزومی کدگذاری می‌شوند (شکل ۱-۱). کروماتین به دو شکل یو کروماتین (روشن رنگ می‌شوند و حاوی



شکل ۱-۱. مراحل متراکم و بسته‌بندی DNA به صورت کروموزوم.



GBS ژنتیک



شکل ۱-۲. کروموزوم‌ها براساس موقعیت سانترومر توصیف می‌شوند.

۳. **آکروسانتريک:** سانترومر در نزديکی یکی از دو انتها (مانند کروموزوم‌های ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۲۱ و ۲۲) دارای ماهواره (ضمايم ساقه‌مانند)

۴. **تلوسانتريک:** سانترومر کاملاً انتهایی بوده و فقط دارای یک بازوست (p یا q) که این نوع در انسان وجود ندارد. نکته: کروموزوم‌های آکروسانتريک، توده‌های کروماتینی کوچک و متمایزی به نام ماهواره دارند که به وسیله ساقه‌های باریکی به بازوهای کوتاه آنها متصل شده است. ساقه‌های این ۵ جفت کروموزوم آکروسانتريک حاوی صدها نسخه از ژن‌های کدکننده RNA ریبوزومی هستند.

تعیین هویت کروموزومی

در گذشته کروموزوم‌ها فقط براساس طول کلی و موقعیت سانترومرشان به ۷ دسته (A تا G) تقسیم می‌شدند. امروزه کروموزوم‌ها را با روش‌های کاربوتایپینگ بررسی می‌نمایند. با این تکنیک‌ها تمام ۲۴ کروموزوم قابل شناسایی هستند ولی تنها ناهنجاری‌های کروموزومی آشکار می‌شود و نه ناهنجاری‌های ژنی. روش معمول برای آنالیز کروموزوم‌ها، رنگ‌آمیزی آنها است که شامل روش‌های زیر می‌باشد:

G - banding با استفاده از رنگ گیمسا

Q - banding: استفاده از روش رنگ‌آمیزی کیناکرین موس‌تارد،

جفت ۲۳، کروموزوم‌های جنسی نام دارند و در زن به صورت XX و در مرد به صورت XY است (کروموزوم Y تعیین کننده جنسیت است نه X). اعضا هر جفت کروموزوم، هومولوگ نامیده می‌شود. در جنس مرد، اعضا جفت کروموزوم جنسی، مشابه نیستند. اعضای هر جفت کروموزوم اطلاعات ژنتیکی قابل قیاسی را دربردارند، یعنی از لوکوس‌های ژنی یکسان یا ترکیبی مشابه تشکیل شده‌اند؛ اگرچه ژن‌های هر لوکوس که «آلل» نامیده می‌شوند ممکن است یکسان یا متفاوت باشند.

راحت‌ترین حالت برای آنالیز کروموزوم‌ها در مراحل متافاز و پرومتافاز میتوز است و مشاهده می‌شود که هر کروموزوم از ۲ کروماتید یا کروماتید خواهری که حاصل همانندسازی در مرحله S چرخه سلول می‌باشد، تشکیل یافته است که در محل سانترومر به هم متصل‌اند. به عنوان یک استاندارد سیتولوژیک کروموزوم‌ها را به ۲ بازوی p (کوچک) و q (بزرگ) تقسیم می‌کنند. به انتهای هر کدام از این بازوها تلومر گفته می‌شود که باعث حفظ ساختمان کروموزوم می‌شود. در هر چرخه سلولی به وسیله تلومراز جایگزین می‌شود (کوتاه شدن تلومر سبب پیری و نابودی کروموزوم می‌شود). کروموزوم‌ها از نظر موقعیت سانترومر به ۴ دسته تقسیم می‌شوند (شکل ۱-۲).

۱. **متاسانتريک:** سانترومر مرکزی و بازوهای مساوی

۲. **ساب متاسانتريک:** سانترومر خارج مرکز و بازوهای نامساوی



فصل ۱ | مبانی علم ژنتیک

بالاخره آغاز تشکیل «دوک میتوزی» مشخص می‌شود «سانتریول»ها (یا سانتروزومها) نیز به تدریج به سمت قطبین حرکت می‌کنند.

۲. **پرومتافاز:** وقتی غشا هسته از بین برود، به نحوی که کروموزومها اجازه انتشار در سلول و اتصال به میکروتوبولهای دوک میتوزی را یابند، سلول وارد مرحله پرومتافاز می‌شود. کروموزوم به واسطه ساختمان تخصص یافته‌ای تحت عنوان «کینتوکر»^۱ که در ۲ طرف سانترومر هر کروموزوم قرار گرفته است به دوک متصل می‌شود.

۳. **متافاز:** کروموزومها در این مرحله به حداکثر فشردگی رسیده و در قسمت استوایی سلول با ترتیب قرار می‌گیرند.

۴. **آنافاز:** دو کروماتید خواهری از ناحیه سانترومر از هم جدا شده به سمت قطبین حرکت می‌کنند.

۵. **تلفاز:** تراکم کروموزومها در طی تلفاز به تدریج کم شده و غشا هسته شروع به تشکیل در اطراف هر کدام از هسته‌های ۲ سلول دختر کرده، به تدریج هسته شکل اینترفازی خود را به دست می‌آورد. در انتها سیتوپلاسم با فرایندی تحت عنوان «سیتوگینز»^۲ که همزمان با مراحل آخر میتوز است تقسیم می‌شود.

میوز

تقسیمی که طی آن سلولهای دیپلوئید رده زایا، سلولهای جنسی تک کروموزومی (گامت‌های هاپلوئید) را به وجود می‌آورند، که خود از ۲ تقسیم میوز پی‌درپی تحت عنوان میوز I و میوز II تشکیل شده است.

میوز I تحت عنوان «تقسیم کاهش»^۳ شناخته می‌شود، چون در آن عدد کروموزومی از جفت کروموزومی (دپلوئید) به تک کروموزومی (هاپلوئید) تبدیل می‌شود. به این ترتیب که کروموزومهای هومولوگ در پروفاز میوز I جفت شده و در آنافاز میوز I جدا می‌شوند. سلولهایی که میوز انجام می‌دهند.

تقسیم میوز شامل یکبار نسخه‌برداری از DNA و ۲ بار جدا شدن کروموزومی (میوز I و میوز II) است.

در مرد به نام اسپرماتوسیت اولیه و در زن به نام اووسیت اولیه هستند. در زمینه جفت شدن کروموزومهای هومولوگ این نکته قابل توجه است که کروموزومهای X و Y اگرچه هومولوگ نیستند اما دارای قطعات همتایی در انتهای بازوی کوتاه و بلند خود هستند که

کروموزومها را در الگوهایی ویژه از نوارهای شفاف و کدر رنگ می‌گیرند. نوارهای شفاف Q به‌طور تقریباً دقیق منطبق بر نوارهای تیره G است. در این روش به میکروسکوپ فلورسنت نیازمندیم.

C-banding: به‌طور اختصاصی سبب رنگ گرفتن سانترومر و هتروکروماتین می‌شود (بخش‌های هتروکروماتین در هنگام اینترفاز فشرده‌تر از یوکروماتین باقی می‌مانند و در فاز S چرخه سلولی بسیار دیر دچار همانندسازی می‌شوند).

چرخه سلولی

چرخه سلولی از ۲ بخش اینترفاز و میتوز تشکیل شده است. بلافاصله بعد از میتوز، مرحله G_1 قرار دارد. پس از G_1 سلول وارد فاز (S) سنتز می‌شود. در طی این مرحله هر کروموزوم که در مرحله G_1 یک ماریج دوگانه منفرد DNA بوده، همانندسازی کرده و به‌صورت کروموزوم دوکروماتیدی در می‌آید.

به چرخه سلولی در فازهای $G_1/S/G_2$ ، اینترفاز گفته می‌شود. در طول هر کروموزوم صدها تا هزاران محل همانندسازی DNA شروع به فعالیت می‌کنند هر سگمان کروموزومی، زمان نسخه‌برداری خاصی در طی فاز ۶ تا ۸ ساعته S دارد یکی از کروموزومهای X با تأخیر همانندسازی می‌کند که این کروموزوم X غیرفعال کروماتین جنس یا جسم بار را تشکیل می‌دهد. بنابراین پس از اتمام فاز S، محتوای DNA سلول دو برابر شده است و سلول وارد مرحله کوتاهی به نام G_2 می‌شود. در سرتاسر چرخه سلولی، اسیدهای ریبونوکلیک و پروتئین‌ها تولید می‌شوند و سلول به تدریج بزرگ شده و نهایتاً قبل از میتوز مرحله G_2 خاتمه یافته و کروموزومها شروع به متراکم شدن می‌کنند. در سلولهایی مثل سلولهای اپیدرمی پوست و سلولهای پوشاننده دستگاه گوارش که به‌طور مداوم در حال تکثیر هستند، اینترفاز ۱۶ تا ۲۴ ساعت طول می‌کشد؛ درحالی‌که طول مدت میتوز فقط ۱ تا ۲ ساعت است. پس میتوز کوتاه‌ترین مرحله در چرخه سلولی است.

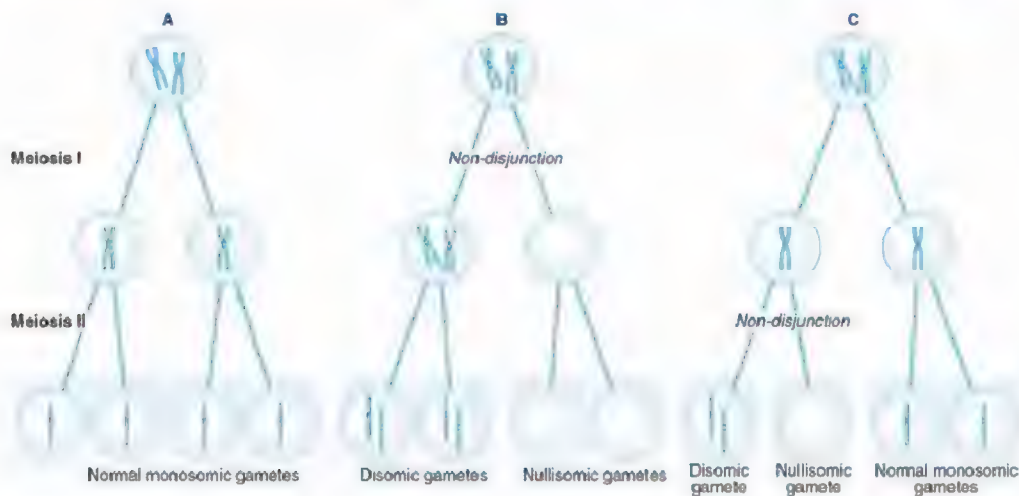
در سلولهایی که سرعت تکثیر کمتری دارند، چرخه سلولی ماهها به طول می‌انجامد و سلولهایی مانند نوروها و گلبولهای قرمز، پس از تمایز هرگز تکثیر نمی‌شوند، بلکه به‌طور دائم G_1 (در فازی که به G_0 معروف است) گیر می‌افتند.

میتوز

کروموزوم در ابتدا تقسیم میتوز از یک جفت کروماتید خواهری متصل در محل سانترومر تشکیل شده است. فرایند میتوز فرایندی پیوسته است ولی ۵ مرحله در آن قابل تشخیص می‌باشد:

۱. **پروفاز:** آغازگر میتوز بوده و با تراکم تدریجی کروموزومها و تحلیل و سپس ناپدید شدن هستکها و

1. Kinetochore
2. Cytokinesis
3. Reduction division



شکل ۱-۳. جدایی یک جفت کروموزوم در میوز. A. میوز طبیعی، B. عدم تفکیک در میوز I و C. عدم تفکیک در میوز II.

حاوی پروتئین است. این کمپلکس سیناپسی برای فرایند نوترکیبی ضروری می باشد.

۳. پاکتین: سیناپس کامل شد و جفت کروموزوم های

همتای سیناپتیک به صورت بی والان یا تنزاد ظاهر

می شوند. کراسینگ اور در این مرحله رخ می دهد.

۴. دیپلوتن: به دنبال نوترکیبی، سیناپس از بین رفته

و کروموزوم های هومولوگ از یکدیگر جدا می شوند

اما سانترومرها دست نخورده باقی می مانند. سرانجام

بی والان ها تنها در نقطه ای به نام کیاسماتا کنار هم باقی

می مانند که محل کراسینگ اور است (تعداد متوسط

کیاسماتا در اسپرماتوسیت ها ۵۰ عدد است).

۵. دیاکینز: حداکثر تراکم کروموزوم

♦ **متافاز I:** با ناپدید شدن غشاء هسته مشخص می شود.

کروموزوم های هومولوگ جفت شده در امتداد صفحه

استوایی ردیف می شوند.

♦ **آنافاز I:** تعداد کروموزومی نصف شده عدد کروموزومی

هاپلوئید می شود. پرخطرترین مرحله میوز I، آنافاز I است.

در پدیده ای به نام «عدم تفریق صحیح کروموزومی» دو

کروموزوم همتا بیشتر به طرف یکی از قطب می رود تا

به طرف قطبین مخالف.

♦ **تلوفاز I:** دو سری کروموزوم هاپلوئید در ۲ قطب مخالف

سلول اند.

در این نواحی با هم جفت می شوند میوز II نیز در پی میوز I بدون همانندسازی DNA رخ می دهد (شکل ۱-۳ و شکل ۱-۴).

نوترکیبی

پدیده کراسینگ اور که فرایند مبادله قطعات هومولوگ DNA

بین کروماتیدهای غیرخواهری زوج کروموزوم همتا است در میوز I

رخ داده، سبب ایجاد تنوع در گامت ها می شوند. نارسایی در نوترکیبی

صحیح می تواند منجر به عدم تفکیک صحیح کروموزومی در میوز

I شود (مانند سندرم داون).

میوز I

پروفاز I: پروفاز میوز I فرایند پیچیده ای می باشد که از چند

جهت با پروفاز میتوز تفاوت دارد. خود از چند مرحله تشکیل شده

است:

۱. **لپتوتن:** کروموزوم های همانندسازی شده در مرحله S،

شروع به متراکم شدن می کنند.

۲. **زیگوتن:** کروموزوم های همتا به طور دقیقی شروع

به جفت شدن می کنند (تشکیل سیناپس) و سبب کنار

هم قرار گرفتن توالی های مشابه DNA در تمام طول

کروموزوم ها می شوند. کروموزوم ها در این مرحله در بعضی

نقاط طول کروموزومی به وسیله کمپلکس سیناپسی کنار

هم قرار می گیرند که ساختمانی روبانی شکل سه قسمتی

2. Nondisjunction

1. Recombination



فصل ۱ | مبانی علم ژنتیک



شکل ۱-۴. مراحل میوز.

کیسه زرده قابل تشخیص اند که در طی هفته ۶ جنینی به نواحی تناسلی مهاجرت می کنند.

اسپرماتوگرافی (در طی میتوز) ← اسپرماتوسیت اولیه (در طی میوز I) ← اسپرماتوسیت ثانویه (در طی میوز II) ← اسپرماتید فرایند اسپرمزایی در انسان ۶۴ روز به طول می انجامد. اووسیت اولیه ← در مرحله پروفاز I متوقف می شود. اووسیت ثانویه ← در مرحله متافاز II متوقف می شود. تکمیل میوز II در گرو انجام لقاح است.

اووگونی: تخمک زایی

لقاح

در لوله های رحمی در روز اول و بیشتر پس از تخمک گذاری رخ

سلول بعد از تلوفاز I به دو سلول دختر هاپلوئید تقسیم شده وارد اینترفاز میوز می شود. این اینترفاز کوتاه بوده و فاقد مرحله S است.

میوز II

مشابه میتوز بوده با این تفاوت که سلول های وارد شده به میوز II هاپلوئیداند.

طبق قانون احتمالات در میوز احتمال ایجاد ۲۳۲ سلول جنسی متفاوت وجود دارد اما عدد واقعی بسیار بیشتر است که علت آن پدیده کراسینگ اور می باشد.

گامت زایی در انسان

سلول های لایه زایا ابتدایی در هفته ۴ نمو جنینی در آندودرم



GBS ژنتیک

- می‌دهد. کروموزوم‌های تخمک و اسپرم به صورت «پیش‌هسته»^۱ در می‌آیند که هر کدام با یک غشا هسته احاطه شده‌اند. با نزدیک شدن پیش‌هسته‌ها زیگوت تشکیل می‌شود. به‌طور کلی میتوز و میوز ۲ تفاوت عمده دارند:
۱. سلول‌های حاصل از میتوز یک سلول دیپلوئید، دیپلوئیدی است، درحالی‌که سلول‌های حاصل از میوز یک سلول دیپلوئید، هاپلوئیدند.
 ۲. میتوز یک مرحله دارد، میوز دو مرحله است.

1. Pronucleus



ژنوم انسان

نکته

● تفاوت‌های مولکول‌های RNA و DNA: (۱) قند موجود در RNA قند ریبوز است، (۲) در RNA به جای باز تمین (T)، باز یوراسیل U وجود دارد (۳) RNA مولکولی تک‌رشته می‌باشد

ترجمه اطلاعات mRNA در ریبوزوم‌ها رخ می‌دهد که از تعداد زیادی پروتئین و RNA ریبوزومی (rRNA) تشکیل شده‌اند. این عمل ترجمه نیاز به نوع سومی از RNA به نام t-RNA است که بین توالی بازی کدشده در mRNA و توالی اسید آمینه‌ای پروتئین ارتباط برقرار می‌کند.

سازمان و ساختمان ژن

ژن، قطعه‌ای از DNA است که از رمزهای توالی اسید آمینه یک رشته پلی‌پپتیدی (اگزولو) و توالی‌های تنظیم‌کننده ضروری برای بیان ژن تشکیل شده است. اینترون‌ها توالی‌های فاقد رمزی هستند که در بین قسمت‌های کدکننده یک ژن قرار داشتند و در هسته کپی‌برداری می‌شوند ولی در mRNA بالغ حذف می‌گردند، اگزون‌ها توالی اسید آمینه‌ها را معین می‌کنند. اگرچه تعدادی از ژن‌های ژنوم انسان فاقد اینترون هستند، اینترون‌ها در اکثر ژن‌های انسان دیده می‌شوند. محصول ژن یک پلی‌پپتید یا RNA دارای کارکرد است.

ساختمان DNA

DNA ماکرومولکولی متشکل از ۳ واحد می‌باشد. این واحدها عبارتند از: یک قند ۵ کربنی دئوکسی ریبوز، یک گروه فسفات و باز نیتروژنی. در DNA بازها از نوع پورین (A, G) و یا پیریمیدین (C, T) هستند در ساختمان پلی‌نوکلئوتیدی واحدهای دئوکسی ریبوز مجاور هم به‌وسیله پیوند فسفودی‌استری به هم متصل شده‌اند. پیوند فسفودی‌استری، کربن ۵ از یک مولکول قند را به کربن ۳ از مولکول قند مجاور متصل می‌کند.

ساختمان طبیعی DNA به‌صورت یک مارپیچ دوگانه^۱ شبیه به نردبان مارپیچی راست‌گرد است که در آن زنجیره‌های پلی‌نوکلئوتیدی به‌وسیله پیوندهای هیدروژنی میان بازها به هم متصل شده‌اند. پیوند بازهای مکمل A و T توسط ۲ باند هیدروژنی و پیوند بازهای مکمل سیتوزین و گوانین توسط ۳ باند هیدروژنی ایجاد می‌شود که به‌صورت A=T و C=G اند. چنین ساختمانی توسط crick Franis, james watson در سال ۱۹۵۳ توصیف شد.

اصل مرکزی: DNA، RNA، پروتئین

اطلاعات ژنتیکی کدشده در DNA به‌وسیله اسید ریبونوکلئیک (RNA) به سیتوپلاسم منتقل می‌شود. توالی RNA، توالی اسیدهای آمینه زنجیره پلی‌پپتیدی را تعیین می‌کند و پروتئین‌های اختصاصی در سنتز و متابولیسم DNA و RNA نقش دارند. در بیولوژی مولکولی به این جریان اطلاعات، اصل مرکزی (dogma central) گفته می‌شود.

۱. Double Helix



GBS ژنتیک

نسخه‌برداری^۸

نسخه‌برداری از ژن‌های کدکننده پروتئین توسط RNA پلیمراز II، نرسیده (upstream) به اولین توالی کدکننده، جایی که با انتهای ۵' فرآورده RNA نهایی مطابقت دارد شروع می‌شود. سنتز نسخه RNA اولیه (primary) در جهت ۵' به ۳' است؛ درحالی که جهت رشته‌ای از ژن که از روی آن نسخه‌برداری می‌شود، ۳' به ۵' است. نسخه‌برداری در سرتاسر طول ژن شامل هم اینترون و هم اگزون ادامه می‌یابد. نسخه RNA اولیه با اضافه شدن کلاهک (cap) به انتهای ۵' RNA و برش خوردن انتهای ۳' در نقطه‌ای خاص، پایین‌تر (downstream) از انتهای اطلاعات کدکننده پردازش می‌شود. به‌دنبال این برش، دم پلی A به انتهای ۳' RNA افزوده می‌شود که به نظر می‌رسد باعث افزایش پایداری RNA می‌شود. محل نقطه پلی‌آدنیل شدن تا حدی توسط توالی AAUAAA مشخص می‌شود که معمولاً در قسمت ترجمه نشده ۳' نسخه RNA وجود دارد. این اصلاحات پس ترجمه‌ای در هسته رخ می‌دهند. فرایند Rna processing و Rna splicing نیز در هسته رخ می‌دهد به این ترتیب RNA پردازش شده، به نام mRNA وارد سیتوپلاسم می‌شود تا عمل ترجمه در آنجا صورت گیرد.

ترجمه^۹

در سیتوپلاسم به‌واسطه عمل tRNAها که هر کدام برای اسید آمینه معین اختصاصی هستند، اسید آمینه‌های صحیح در طول رشته RNA الگو قرار می‌گیرند و به این ترتیب رشته پلی‌پپتیدی در حال رشدی شکل می‌گیرد. سنتز پروتئین روی ریبوزوم‌ها انجام می‌شود. به گروهی از ریبوزوم‌ها که به mRNA متصل می‌شوند پلی‌ریبوزوم گویند. کلید ترجمه، رمزهای ۳ نوکلئوتیدی مجاور در mRNA هستند که «کدون»^{۱۰} نام دارند. در کل ۳۴ کدون برای ۲۰ اسید آمینه وجود دارد. یعنی هر اسید آمینه بیش از یک کدون دارد. در این میان تنها متیونین و تریپتوفان فقط یک کدون اختصاصی دارند ۳ کدون از این ۶۴ کدون به‌دلیل خاتمه عمل ترجمه (کدون‌های بی‌معنی) نامیده می‌شوند. UAG، UAA، UGA (کدون آغازگر در هر رشته پلی‌پپتیدی AUG است که متیونین را کد می‌کند).

پروتئین‌ها از انتهای آمینی به سمت انتهای کربوکسیلی ساخته می‌شوند و mRNA در جهت ۵' به ۳' ترجمه می‌شود. پس از ترجمه رشته پلی‌پپتیدی دچار تغییراتی چون تاخوردن، تشکیل ساختار سه‌بعدی، پیوند با رشته‌های دیگر، اضافه شدن

در انتهای ۵' ژن ناحیه پیشبر (promoter) وجود دارد که مسئول شروع مناسب نسخه‌برداری است. به‌علاوه در ژنوم عناصر تنظیمی دیگری شامل تقویت‌کننده‌ها^{۱۱}، خاموش‌کننده‌ها^{۱۲} و نواحی کنترل‌کننده لوکوسی^{۱۳} وجود دارند که جهش در این مناطق می‌تواند سبب اختلال در بروز طبیعی ژن شود. در انتهای ۳' ژن یک ناحیه ترجمه نشده مهم وجود دارد که حاوی یک سیگنال برای اضافه شدن یک سکانس از باقی‌مانده‌های آدنوزین، به نام دم پلی A^{۱۴}، به انتهای mRNA بالغ است.

خانواده‌های ژنی

ژن‌هایی که دارای توالی شبیه به هم DNA هستند به‌عنوان خانواده‌های ژنی شناخته می‌شوند. یک خانواده ژنی مهم از ژن‌های کدکننده زنجیره‌های هموگلوبین شامل دسته‌های ژنی آلفاگلوبین و بتاگلوبین تشکیل شده است. که به‌ترتیب بر روی کروموزوم‌های ۱۱ و ۱۶ قرار دارند. هریک از ژن‌های عملکردی گلوبین دارای اینترون در جایگاه‌های مشابه‌اند.

چند ژن گلوبین هیچ RNA یا فرآورده پروتئینی تولید نمی‌کنند، به این گونه ژن‌ها که شبیه ژن‌های شناخته شده بوده اما فعالیتی ندارند، «ژن‌های کاذب»^{۱۵} گفته می‌شود. که ممکن است طی تکامل توسط فرایندی به نام «جابه‌جاشدگی وارونه»^{۱۶} ایجاد شده باشند در این فرایند، یک نسخه DNA از روی mRNA ساخته شده و مجدداً به ژنوم می‌پیوندد. در این صورت این ژن‌ها فاقد اینترون هستند.

بزرگ‌ترین خانواده ژنی در ژنوم انسان، «ابر خانواده ایمونوگلوبولین»^{۱۷} است که تشابه توالی کمتری داشته اما از لحاظ عملکردی مهم مرتبطند و Domain ساختاری مشابه دارند و شامل ژن‌هایی هستند که بر روی کروموزوم‌های ۲، ۱۴ و ۲۲ قرار گرفته‌اند و زنجیره‌های سنگین و سبک ایمونوگلوبولین‌ها را کد می‌کنند، ژن‌های سازنده کمپلکس سازگاری بافتی HLA که بر روی کروموزوم ۶ قرار دارند و یا ژن‌های روی کروموزوم‌های ۷ و ۱۴ که گیرنده‌های سلول‌های T را کد می‌کنند. علاوه بر یک ابرخانواده Ig، خانواده ژنی کلاسیک وجود دارد که تشابه توالی زیادی دارند. مثال: ژن کدکننده rRNA و tRNA

1. Enhancer
2. Silencers
3. Locus Control Regions (CCRs)
4. Poly A Tail
5. Pseudogenes
6. Retro Transposition
7. Immunoglobulin Super

8. Transcription
9. Translation
10. Kodon



فصل ۲ | ژنوم انسان

H_2A و H_2B ، H_3 و H_4 است که در مرکز قرار داشته و قطعه‌ای از DNA به طول ۱۴ نوکلئوتید، اندکی کمتر از ۲ دور کامل، به دور آن می‌پیچد، بعد از آن قطعه‌ای ۶۰-۲۰ جفت بازی از DNA به نام "DNA حائل" این مجموعه را به مجموعه بعدی متصل می‌کند. هر کمپلکس DNA با هسته هیستونی را نوکلئوزومی می‌نامند که واحد ساختمانی پایه کروماتین است. H1 به لبه هر نوکلئوزوم در ناحیه حائل بین نوکلئوزومی متصل می‌شود. DNA هسته نوکلئوزومی به همراه منطقه حائل از ۲۰۰ جفت باز تشکیل می‌شود. سومین پیچش نوکلئوزوم به صورت مسیر کروماتینی وجود دارد که لوپ‌های بلند را برای اسکلت پروتئین‌های غیر هیستونی اسیدی تشکیل می‌دهند که به این ساختار مدل سلونوئیدی گفته می‌شود که زیر میکروسکوپ نوری مشخص است.

کروموزوم میتوکندریایی

ژن‌های میتوکندریایی در سیتوپلاسم و داخل میتوکندری قرار داشته و به صورت مولکول‌های DNA حلقوی کوچکی هستند که وراثت مادری است. هر چند محصولات این ژن‌ها در میتوکندری به کار می‌روند، بیشتر پروتئین‌های یافت‌شده در میتوکندری، محصول ژن‌های هسته‌ای هستند. مولکول‌های DNA میتوکندریایی فقط ۱۶ کیلوباز طول دارند. ژنوم mtDNA بسیار مترکم است، دربرگیرنده DNA تکراری اندکی بوده و ۳۷ ژن را کد می‌کند که شامل دو نوع Rna ریوزومی، ۲۲ مولکول Rna ناقل و ۱۳ زیرواحد پروتئینی آنزیمی مثل سیتوکروم b و سیتوکروم اکسیداز است (شکل ۲-۲).

سازمان‌یابی ژنوم انسان

در انسان کمتر از ۱۰ درصد DNA در ژنوم، ژن‌ها را کد می‌کند و تنها ۱/۲ تا ۳/۴ طول ژنوم شامل DNA تک‌نسخه‌ای است و باقی‌مانده ژنوم حاوی رده‌های متعددی از DNA تکرار شونده است. انواع گوناگون توالی‌های تکراری DNA شناخته شده‌اند. بیشتر DNA تک‌نسخه‌ای به صورت توالی‌های کوتاه (چندین کیلوباز یا کمتر) است که فواصل آنها، اعضا خانواده‌های متعدد DNA تکراری جا گرفته‌اند. یک ویژگی مفید متمایز کننده بین انواع خانواده‌های DNA تکراری این است که آیا توالی‌های تکراری در یک یا چند جا جمع شده‌اند یا این که در طول ژنوم و در فواصل توالی‌های تک‌نسخه‌ای پخش هستند نوع اول ۱۰ تا ۱۵ درصد ژنوم را تشکیل می‌دهند و به انواع مختلف چنین تکرارهایی، DNA ماهوارهای^۱ گفته می‌شود؛ چون بسیاری از این تکرارها را می‌توان توسط سانتریفور به صورت قطعات شبه‌ماهوارهای از بقیه ژنوم جدا کرد.

1. Spacer segment of DNA
2. Satellite DNA

گروه‌های شیمیایی، برش و غیره قرار می‌گیرند.

تمام پیش‌برهای ژنی حاوی (TATA box و CAT box) نیستند؛ به خصوص ژن‌هایی که به‌طور ذاتی در بیشتر یا تمام بافت‌ها بیان می‌شوند فاقد این اجزاء هستند. پیش‌برهای این ژن‌ها، حاوی درصد بالایی از سیتوزین و گوانین نسبت به DNA مجاور هستند چنین پیش‌برهای غنی از سیتوزین و گوانین در نواحی از ژنوم به نام جزایر قرار گرفته‌اند. برخی از این نواحی برای اتصال عوامل نسخه‌برداری به کار می‌روند.

علاوه بر نواحی پیش‌بر، توالی‌های دیگری نیز وجود دارند که می‌توانند کارایی نسخه‌برداری را تحت تأثیر قرار دهند مانند تقویت‌کننده‌ها (enhancers) که معمولاً چندین کیلوباز دورتر از ژن قرار گرفته و نسخه‌برداری را تحریک می‌کنند. تقویت‌کننده‌ها برخلاف پیش‌برها مستقل از موقعیت و جهت هستند و می‌توانند هم در قسمت ۵ و هم ۳ ناحیه شروع نسخه‌برداری قرار داشته باشند. تقویت‌کننده‌ها فقط در انواع خاصی از سلول‌ها عمل می‌کنند و بنابراین به نظر می‌رسد در ایجاد اختصاصیت بافتی و یا سطح بیان بسیاری از ژن‌ها به همراه عوامل نسخه‌برداری نقش داشته باشند. در مورد ژن B-گلوبین، چندین تقویت‌کننده اختصاصی بافت، هم در خود ژن و هم در نواحی پهلویی وجود دارند. تعامل تقویت‌کننده‌ها با پروتئین‌های خاصی منجر به افزایش نسخه‌برداری می‌شود. علاوه بر تقویت‌کننده‌ها عناصر تنظیم‌کننده منفی یا خاموش‌کننده‌ها نیز وجود دارند که از رونویسی ممانعت می‌کنند.

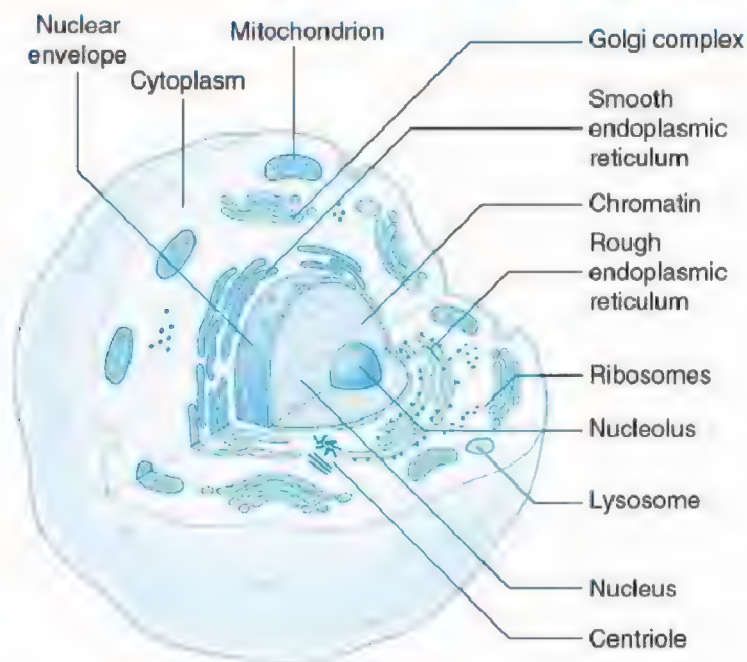
نسخه RNA اولیه از ژن B-گلوبین حاوی ۲ اگزون است که تقریباً ۱۰ و ۸۵۰ جفت باز طول دارند و لازم است قطعه میانی حذف شده و مجدداً به یکدیگر متصل شوند (RNA splicing). این فرایند به وسیله توالی‌های خاصی از DNA هدایت می‌شوند که در هر دو انتهای ۵ و ۳ اینترون‌ها قرار دارند. توالی واقع در انتهای ۵، حاوی ۹ نوکلئوتید است که ۲ تا از آنها (یعنی دی‌نوکلئوتید GT) درست در مجاورت ناحیه برش قرار گرفته و در تمام ژن‌ها مشترک هستند. توالی واقع در قسمت ۳ اینترون، حاوی حدود یک دوجین نوکلئوتید است که ۲ تا از آنها (یعنی دی‌نوکلئوتید AG) درست مرز اینترون / اگزون قرار گرفته و برای انجام فرایند به‌طور صحیح الزامی هستند. اهمیت پزشکی این فرایند با این واقعیت مشخص می‌شود که مختل شدن آن در اثر جهش‌های درگیرکننده توالی‌های محافظت شده در مرز اینترون / اگزون (یعنی دی‌نوکلئوتیدهای GT و AG) با اختلال در تولید mRNA همراه هستند.

ساختار کروموزوم‌های انسان

هر مولکول DNA در کمپلکسی به همراه پروتئین‌های هیستونی و پروتئین‌های اسیدی غیر هیستونی به نام «کروماتین» قرار دارد. اکتامر هیستونی متشکل از ۲ نسخه از ۴ هیستون مرکزی



GBS ژنتیک



شکل ۱-۲. سطوح مختلف فشرده شدن کروماتین در یک کروموزوم انسانی

می‌دهند. اعضا خانواده دیگر از DNA تکراری غیرماهواره‌ای، به نام خانواده L۱ (LINEs)، توالی‌های دراز (تا ۶ کیلوباز) هستند که حدود ۱۰۰/۰۰۰ کپی از آنها در ژنوم وجود دارد. در برخی نواحی ژنوم به فراوانی وجود دارد و در برخی نواحی دیگر میزان آنها کمتر است. اعضا خانواده‌های L۱ و Alu با تولید نسخه‌هایی از خودشان، در جای دیگری از ژنوم آمیخته شده، گاهی باعث غیرفعال شدن یک ژن فعال می‌شوند. علاوه بر این و قایع نوترکیبی غیرطبیعی بین نسخه‌های مختلف این تکرارها می‌تواند علت جهش در برخی بیماری‌های ژنتیکی باشند.

مبانی علم ژنتیک

۱. کروموزوم‌ها
۲. تعیین هویت کروموزوم Gbanding, Q-banding, C-banding, غیره
۳. چرخه سلولی
۴. گامت‌زایی
۵. ژنوم انسان

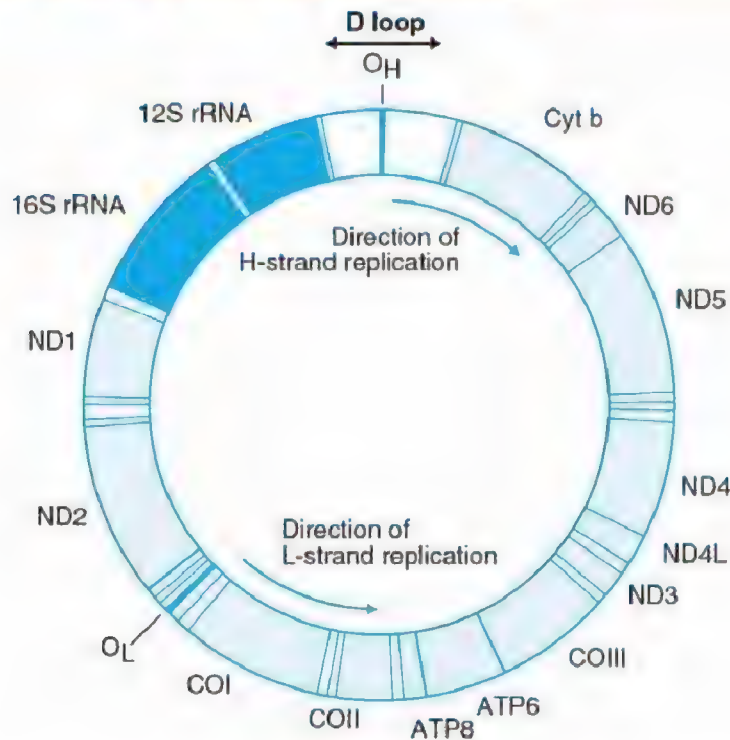
آرایش‌های طولانی از چنین تکرارهایی در نواحی هتروکروماتینی واقع در قسمت پروگزیمال بازوهای بلند کروموزوم‌های ۱، ۹ و ۱۶ تقریباً تمام طول سال بازوی بلند کروموزوم Y دیده می‌شوند. یک خانواده دیگر از این توالی‌های تکراری، ماهواره‌ای، در ناحیه سانترومری کروموزوم‌های انسانی وجود دارند که در عملکرد صحیح سانترومر در زمان جدا شدن کروموزوم‌ها در تقسیم‌های میتوز و میوز نقش دارند.

چنانچه گفته شد علاوه بر DNAهای ماهواره‌ای، گروه عمده دیگری از DNA تکراری در ژنوم به صورت پراکنده قرار گرفتند که از بین آنها ۲ خانواده قابل توجه هستند؛ چون درصد قابل توجهی از ژنوم را تشکیل می‌دهند و علاوه بر این در بیماری‌های ژنتیکی نقش دارند. توالی هسته‌ای پراکنده کوتاه SINES و توالی هسته‌ای پراکنده بلند LINEs.

یکی از آنها خانواده u1A (SINES) است که اعضا آن حدود ۳۰۰ جفت باز طول دارند و در مجموع، حداقل چندین درصد از ژنوم انسان را شامل می‌شوند. با این حال در برخی نواحی مثل یک ناحیه در همسایگی ژن BRCA۱ درصد بالاتری از DNA را تشکیل



فصل ۲ | ژنوم انسان



شکل ۲-۲. ژنوم میتوکندریایی.

۳- در ارتباط با ژن‌های هسته‌ای در انسان، کدام گزینه درست است؟ (پزشکی اسفند ۹۲)

(الف) توالی‌های تکراری DNA تلموری برای یکپارچگی کروموزوم در فرایند همانندسازی ضروری است.

(ب) تقریباً یک‌سوم از ژنوم انسان را عناصر هسته‌ای پراکنده کوتاه (short interspersed nuclear elements) تشکیل می‌دهد.

(ج) DNAهای ماهواره‌ای از نظر رونویسی فعال هستند.

(د) سودوژن‌ها (Pseudogenes) از نظر عملکردی بیان می‌شوند.

۴- کدام یک از موارد زیر در تفاوت بین اسپرماتوژنز و اووژنز صحیح است؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

(الف) در تقسیم میوز، اسپرماتوژنز چهار سلول، ولی در اووژنز یک سلول ایجاد می‌شود.

(ب) عدم وجود تقسیم میتوز در اووگونی در یک زن بالغ باعث یائسگی می‌گردد.

(ج) تقسیم میوز II در اسپرماتوژنز پس از لقاح صورت می‌گیرد.

(د) فواصل زمان خیلی طولانی (چندین سال) بین شروع میوز و نهایت تکمیل آن در اسپرماتوژنز وجود دارد.

پرسش‌های فصل ۲

۱- در کدام یک از مراحل تقسیم اول میوز کروموزوم‌های مشابه به هم متصل نگه داشته می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۲)

(الف) زیگوتن (ب) پاکي‌تن

(ج) دیپلوتن (د) دیاکینز

۲- کدام یک از گزینه‌های زیر در مورد heritability صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۹۲)

(الف) توصیفی از میزان نقش دخالت عامل‌های ژنتیک به عنوان سبب‌شناسی (Etiology) بیماری می‌باشد.

(ب) نقش عامل‌های محیطی را در خصوص تأثیرگذاری بر عامل‌های ژنتیک را مشخص می‌سازد.

(ج) درجه تجمع یک بیماری را در خانواده مشخص می‌کند.

(د) به رده‌بندی همه بیماری‌ها در رابطه با عامل‌های محیطی اشاره دارد.



GBS ژنتیک

۱۲- کدام یک از ویروس‌های زیر می‌توانند به داخل ژنوم انسان integrate شوند و کدام نمی‌توانند (به ترتیب): (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) Adenoassociated virus و رتروویروس‌ها

ب) رتروویروس‌ها و آدنوویروس‌ها

ج) آدنوویروس‌ها و ویروس هرپس

د) لنتی ویروس‌ها و رتروویروس‌ها

۱۳- در ارتباط با توارث سیتوپلاسمی کدام گزینه صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) تشخیص مولکولی قبل از تولد بیماری‌ها با مشکلات جدی مواجه است.

ب) شیوع بیماری در زنان و مردان یکسان نیست.

ج) احتمال جهش در ژنوم هسته‌ای و میتوکندریایی یکسان است.

د) احتمال اختلال عملکرد در ارگان‌های مختلف یکسان است.

۱۴- کدام یک از روش‌های انتقال ژن، بیشترین کاربرد را در ژن درمانی دارند؟ (ژنتیک اسفند ۹۵)

الف) Microinjection

ب) لیپوزوم‌ها

ج) الکتروپوریشن

د) ناقل‌های ویروسی

۱۵- بافت هیپوداتیدی فرم مول‌های ناقص (بخشی) در انسان دارای چند کروموزوم بوده و منشأ والدین آنها چگونه است؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) ۶۹ کروموزوم، ۴۶ پدري

ب) ۶۹ کروموزوم، ۴۶ مادري

ج) ۹۲ کروموزوم، ۶۹ مادري

د) ۹۲ کروموزوم، ۶۹ پدري

۱۶- ژنوم DNA میتوکندریایی (MtDNA): (اسفند ۹۶ از کتاب جامع سؤالات)

الف) دارای بخش عظیمی از DNA تکراری است.

ب) حلقوی تک‌ رشته‌ای است.

ج) دارای ۲۱۳ ژن است.

د) بسیار فشرده است.

۱۷- کدام یک از ژن‌های زیر جزو ژن‌های سرکوب‌گر تومور است؟ (پزشکی شهریور ۹۷)

الف) Hm1 H1

ب) hMSH2

ج) H-RAS

د) APC

۱۸- موقعیت CAAT box در کدام قسمت ژن است؟ (پزشکی شهریور ۹۷)

الف) Intron

ب) Exon

ج) UTR'3

د) Promoter

۱۹- کدام یک از مکان‌های ژنومی زیر نقش cis-acting

۵- در خصوص مفاهیم اصلی ژنتیک، کدام گزینه درست است؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) شیوع (prevalence): سرعت اتفاق افتادن موارد جدید

ب) بروز (incidence): نسبتی از جمعیت که در یک زمان خاص به بیماری مبتلا هستند.

ج) فراوانی (frequency): همان بروز است.

د) مادرزادی (congenital): همه بیماری‌های ارثی و ژنتیکی مادرزادی‌اند.

۶- آنالیز کاریوتایپ در کدام مرحله از تقسیم سلولی گرفته می‌شود؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) آنافاز

ب) متافاز

ج) پروفاز

د) تلوفاز

۷- در خصوص وراثت میتوکندریایی، کدام گزینه درست است؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) میزان جهش در DNA هسته‌ای و میتوکندریایی یکسان است.

ب) اکثر پروتئین‌های میتوکندریایی، به وسیله ژن‌های هسته‌ای کد می‌شوند.

ج) زنان بیشتر به بیماری‌های میتوکندریایی مبتلا می‌شوند.

د) وجود هموپلاسمی برای ایجاد بیماری میتوکندریایی ضروری است.

۸- مراحل زیر در امبریونز دیده می‌شود، به جز؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) Differentiation

ب) Migration

ج) Association

د) Cell division

۹- در ارتباط با نقش گذاری ژنومی، کدام گزینه زیر درست است؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) کل ژنوم انسان در معرض این پدیده قرار می‌گیرند.

ب) پدیده‌ای ژنتیکی است.

ج) رخدادی است که مقرر می‌دارد ژن‌های واقع در کروموزوم

هومولوگ، به شکل یکسان بیان می‌شوند.

د) مکانیسم اصلی آن متیله شدن RNA است.

۱۰- در رابطه با علت بروز پدیده تریزومی ۲۱، عدم تفکیک کروموزوم‌های هومولوگ در کدام مرحله روی می‌دهد؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) انتقال میوز I پدري

ب) متافاز میوز I مادري

ج) آنافاز میوز I مادري

د) متافاز میوز I پدري

۱۱- اپی ژنتیک یعنی: (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) تنظیم بیان ژن از طریق تغییرات ساختمانی کروموزوم

ب) تنظیم بیان ژن بدون تغییر در سکانس DNA و کروموزوم

ج) تنظیم بیان ژن از طریق حذف نواحی اضافی و غیر ضروری DNA

د) تنظیم بیان ژن از طریق تغییر در سکانس DNA

I. Genomic Imprinting



فصل ۲ | ژنوم انسان

به هم چسبیدگی^۱ در کدام ناحیه کروموزومی روی می دهد؟
(پزشکی شهریور ۹۷)

ب Histones
د Ends of the long arms

الف Centromeres
ج Telomeres

enhancers دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۷)

الف Exon ب Intron

ج GC box د Trans-acting elements

۲۰- در ترانسلوکاسیون (جابہ جایی) روبرتسونین

پاسخ نامه فصل ۲

الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۵	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۴	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> ۳	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> ۲	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> ۱
الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۰	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۹	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۸	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۷	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> ۶
الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> ۱۵	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۴	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۳	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۲	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> ۱۱
الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> ۲۰	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۹	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۸	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۷	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> ۱۶



ابزارهای ژنتیک مولکولی انسان

تشکیل شده است؛ هر چند تعدادی از آنها محل شناسایی بلندتری دارند معمولاً توالی بازی در محل شناسایی به گونه‌ای است که از هر دو جفت ۳ و ۵ یکسان هستند (توالی‌های پالیندرومی^۵).
برش مولکول DNA به وسیله آنزیم محدودکننده خاص، DNA را به قطعاتی هضم می‌کند که بازتابی از فراوانی و موقعیت محل‌های برش است. برای مثال آنزیم Eco RI توالی S-GAATTC را در هر جایی از مولکول DNA دورشته‌ای شناسایی می‌کند و در نقطه بین G و A مجاورش، DNA را برش می‌دهد. با این برش مولکول DNA به مولکول‌های کوچک‌تر شکسته می‌شود هر یک از این مولکول‌ها دارای یک زائده انتهایی تک‌رشته‌ای متشکل از ۴ باز به نام انتهای چسبیده (Stick End) است که برای واکنش اتصال و نوترکیبی که متعاقباً انجام می‌شوند مفید هستند. بنابراین مولکول‌های DNA که در اثر عمل هضمی Eco RI ایجاد شده‌اند می‌توانند در محیط خارج از بدن به واسطه انتهای چسبیده خود به هم بچسبند. آنزیم DNA لیگاز با ایجاد باندهای فسفودی‌استری این اتصال را کامل می‌کند و به این ترتیب یک مولکول نوترکیب^۶ ایجاد می‌شود که هر انتهای آن از یک منبع مجزای DNA به دست آمده است. برخی از آنزیم‌های محدودکننده هر دو رشته DNA را در یک محل برش می‌دهند و به این ترتیب به جای انتهای چسبیده، انتهای کند (blunt End) به دست می‌دهند. آنزیم DNA لیگاز می‌تواند این نوع انتهاها را نیز به هم متصل کند. کولون کردن قطعات DNA انسانی به داخل یک ناقل به وسیله

آنالیز هریک از توالی‌های DNA و RNA

تحقیقات مولکولی بر روی مولکول‌های DNA و RNA با دو مشکل محدودیت مقادیر کافی DNA، RNA و خالص‌سازی توالی مورد نظر مواجه بود که به وسیله دستیابی به دو تکنولوژی کولون‌سازی مولکولی^۱ و واکنش زنجیره‌ای پلیمرز^۲ در چند دهه گذشته حل شده است.

۱) کولون‌سازی مولکولی (in vivo)

فرایند کولون‌سازی مولکولی شامل انتقال توالی DNA دلخواه به داخل یک سلول میکروارگانیسم، کشت میکروارگانیسم است که نتیجه این امر تولید مقادیر بالایی از توالی مورد نظر به صورت خالص است.

ناقل^۳ یک مولکول DNA است که می‌تواند به طور خودبه‌خود در یک میزبان نظیر سلول باکتری یا مخمر همانندسازی کند. کولون کردن قطعات DNA انسانی به داخل یک ناقل به کمک آنزیم‌های محدودکننده و DNA لیگاز نیازمند می‌باشد، قطعه کولون شده همراه با مولکول ناقل تکثیر می‌شود. آنزیم‌های محدودکننده، توالی‌های دورشته‌ای خاص در DNA را شناسایی کرده و DNA را در محل شناسایی شده^۴ و یا نزدیک به آن برش می‌دهند. محل شناسایی بیشتر این آنزیم‌ها از ۴ یا ۶ جفت باز

1. Molecular Cloning
2. Polymerase Chain Reaction (PCR)
3. Vector
4. Recognition site

5. Palindrome

6. Recombinant DNA Molecule



فصل ۳ | ابزارهای ژنتیک مولکولی انسان

آنجا همانندسازی می کنند. YACs می توانند DNAهای به طول ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ کیلوباز را کولون کنند.

کتابخانه های ژنومی

هدف از کولون کردن، جدا کردن یک ژن با توالی خاص، در مقادیر زیاد به منظور مطالعه بیشتر است. یک راه برای ایجاد مقادیر زیاد از یک سکانس ساخت کولون هایی از باکتری یا مخمر حاوی یک ناقل می باشد که قطعاتی از DNA وارد آن شده است. چنین مجموعه ای از کولون ها کتابخانه نامیده می شود که حداقل از نظر تئوری حاوی تمام توالی های موجود در منبع اولیه، شامل توالی مورد نظر است سپس باید کولون مورد نظر را با استفاده از روش های غربالگری حساس شناسایی کرد. برای ساخت کتابخانه ژنومی، DNA ژنوم انسان به صورت ناقص به وسیله یک آنزیم محدودکننده هضم می شود به طوری که برخی نواحی شناسایی برش خورده، بقیه دست نخورده باقی می مانند. این برش رانوم، مجموعه ای از قطعات DNA با طول مناسب برای کولون کردن به دست می هد که پس از اتصال به ناقل و ورود به باکتریوفاژ یک کتابخانه حاوی بیش از یک میلیون قطعه از DNA ژنومیک ایجاد می کنند. از این کتابخانه می توان برای جدا کردن بسیاری از ژن ها در آینده استفاده کرد.

DNA مکمل

یک نوع مرسوم دیگر از کتابخانه که برای جدا کردن ژن ها به کار می رود، کتابخانه cDNA (DNA مکمل) است که نسخه جمعیت mRNA درون یک بافت خاص می باشد. چنین کتابخانه هایی به کتابخانه های ژنومیک به عنوان منبع ژن های کولون شده ترجیح داده می شوند. چون کولون به دست آمده به طور مستقیم نشان دهنده توالی کندکننده بدون اینترون ها یا سایر توالی کدکننده موجود در ژنومیک است. استفاده از یک بافت خاص مانند گلوبول های قرمز، کبد یا عضله منبع غنی از ژن هایی را که انحصاراً یا ترجیحاً در این بافت ها بیان می شوند، به دست می دهد. متدهای به کار رفته به این منظور از آنزیم های ترانس کریپتاز معکوس استفاده می کنند. آنزیم ترانس کریپتاز معکوس یک DNA پلیمرز وابسته به RNA است. این آنزیم برای آغاز سنتز DNA نیازمند یک پرایمر است که معمولاً اولیگونوکلئوتیدی حاوی تیمیدین می باشد. پرایمر به دنباله poly A انتهای ۳' مولکول mRNA متصل می شود و مبدایی برای سنتز یک نسخه cDNA می شود که پس از اتصال به ناقل مناسب در تشکیل کتابخانه cDNA به کار می رود.

1. Genomic libraries

آنزیم های محدودکننده و DNA لیگاز این امکان را فراهم می کند که قطعه کولون شده به همراه مولکول ناقل تکثیر شود. به این ترتیب ناقل های در حال تکثیر به تعداد زیادی در هر سلول میزبان دست می یابند و مقادیر عظیمی از توالی DNA مورد نظر به دست می آید که نتیجه تکنولوژی DNA نوترکیب می باشد. به این علت به این DNA جدید نوترکیب می گویند که ترکیبی از توالی مورد نظر DNA انسانی و مولکول های ناقل باکتریایی است.

ناقلین مورد استفاده در بررسی های مولکولی DNA عبارتند از: ۱. **پلاسمیدها:** مولکول های DNA حلقوی دورشته ای که در باکتری ها و به طور نادرتری در مخمرها به صورت خارج کروموزومی همانندسازی می کنند. این کروموزوم ها کوچک بوده و دارای مبدأ همانندسازی، همچنین چند مارکر قابل انتخاب (مثلاً مقاومت به آنتی بیوتیک خاص) و یک یا چند مکان برش آنزیم محدودکننده هستند. پلاسمیدها قادر به حمل مولکول DNA تا ۱۵ کیلوباز هستند. کولون کردن به داخل پلاسمیدها یک روش استاندارد برای بررسی مولکول های DNA کوتاه است.

۲. **باکتریوفاژ لامپدا:** یک ویروس باکتریایی با DNA دورشته ای نسبتاً بزرگ است که برای کولون کردن قطعات بزرگ DNA تا ۲۰ کیلوباز مناسب است.

۳. **کاسمیدها:** پلاسمیدهایی با توانایی باکتریوفاژ لامپدا برای بسته بندی قطعات بزرگ خطی DNA هستند که می توانند قطعاتی از DNA خارجی تا ۴۵ کیلوباز را کولون کنند.

نکته

- اساس استفاده از کاسمید یا BAC به منظور کولون کردن مانند پلاسمید است. تفاوت آنها در چگونگی حمل مولکول های بزرگ DNA به داخل باکتری می باشد.

۴. **کروموزوم های مصنوعی باکتریایی (BACs):** پلاسمیدهای بزرگی که قادر به حمل DNA های انسانی از ۱۰۰ تا ۳۰۰ کیلوباز هستند.

۵. **کروموزوم های مصنوعی مخمر (YAC):** تا به امروز ناقلین کولون سازی با بیشترین ظرفیت هستند. دو بازو یکی دارای تلومر، سانترومر و یک مارکر انتخابی و دیگری حاوی تلومر و دومین مارکر انتخابی به انتهای قطعات بزرگ حاصل از هضم ناقص DNA ژنومی متصل شده و یک کروموزوم مصنوعی را ایجاد می کنند. YAC به میزبانی مانند ساکاروماسیس سرویسیا منتقل شده و در



GBS ژنتیک

کاوشگرهای اسیدنوکلئیک

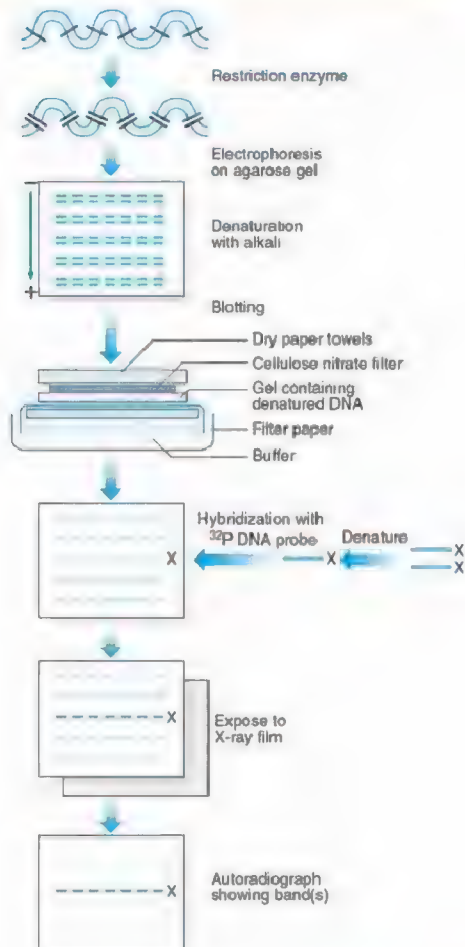
تشخیص کولون حاوی توالی مورد نظر در کتابخانه به روش غربالگری صورت می‌گیرد. در این روش که یک واکنش هیبریداسیون است، اسیدنوکلئیک تک‌ رشته‌ای هدف تحت حرارت و غلظت مناسب املاح با رشته مکمل کاوشگر خود که توالی آن معلوم است جفت می‌شود. به دنبال این واکنش، کاوشگر که به وسیله موادی مانند فسفر ۳۲ (۳۲P) نشان‌دار شده است؛ شناسایی می‌شود.

شیوه‌های آنالیز اسیدهای نوکلئیک

آنالیز RNA یا DNA نیازمند ردیابی توالی خاص در بین مجموعه توالی‌های موجود در نمونه سلولی است. برای این منظور از روش‌های استفاده می‌شود:

لکه‌گذاری ساترن^۱ (شکل ۳-۱)

لکه‌گذاری ساترن روش استاندارد برای تحلیل ساختار DNA هضم‌شده به وسیله آنزیم‌های محدودکننده است. با اثر آنزیم‌های محدودکننده بر یک نمونه DNA ژنومی قطعاتی حاصل می‌شود که براساس اندازه‌شان با استفاده از الکتروفورز ژل آگار جدا می‌شوند، به این ترتیب که قطعات کوچک‌تر سریع‌تر از قطعات بزرگ‌تر در میدان الکتریکی حرکت می‌کنند به وسیله رنگ کردن ژل با یک ماده فلورسنت مثل **برومیداتیدیدوم** و قرار دادن آن زیر نور فلورسنت قطعات DNA ژنومی به صورت گسترشی^۲ از مواد فلورسنت به نظر می‌رسند. چون تعدد و تنوع قطعات DNA اجازه نمی‌دهد باندهای مجزا از هم تشکیل شوند.



شکل ۳-۱. لکه‌گذاری ساترن.

شده، از هم جدا می‌شوند و سپس مولکول DNA تک‌ رشته‌ای از ژل به یک فیلتر کاغذی نایلونی یا نیتروسلولزی منتقل شده و از یک کاوشگر^۲ پروب DNA تک‌ رشته‌ای نشان‌دار برای شناسایی آن استفاده می‌شود. سرانجام با قرار دادن فیلم در معرض اشعه X می‌توان قطعاتی را که با کاوشگر هیبرید شده‌اند بررسی کرد.

نکته

- برای تهیه DNA ژنومی، معمولاً از لئوسیت‌های خون که با خون‌گیری وریدی معمولی تهیه می‌شوند استفاده می‌شوند. حدود ۱۰ میلی‌لیتر خون وریدی برای این منظور کافی است. سایر DNA منابع ژنومی عبارتند از: فیبروبلاست‌های پوستی کشت داده شده، مایع آمنیوتیک یا پرزهای جفتی برای تشخیص قبل از تولد یا نمونه‌های بیوپسی گرفته شده از ارگان‌هایی مثل کبد، کلیه و جفت.

تکنیک لکه‌گذاری ساترن جدا کردن یک یا ۲ قطعه DNA مورد نظر در یک مجموعه را ممکن می‌سازد. به این ترتیب که قطعات DNA نورشته‌ای حاصل از الکتروفورز تحت اثر یک باز قوی دناتوره

نکته

- امروزه روش لکه‌گذاری ساترن در بسیاری از آزمایشگاه‌ها توسط روش‌های PCR جایگزین شده است.

1. Southern Blotting

2. Smear

3. Probe



فصل ۳ | ابزارهای ژنتیک مولکولی انسان

لکه‌گذاری نور ترن

روش همتای لکه‌گذاری ساترن ولی برای تجزیه نمونه‌های RNA را گویند که روشی استاندارد برای تعیین اندازه و فراوانی mRNA از یک ژن اختصاصی است.

نکته

● RNA را نمی‌توان با آنزیم‌های محدودکننده برش داد؛ با این حال نسخه‌های RNA مختلف، براساس اندازه و تعداد آغزون‌های داخل یک ژن نسخه‌برداری شده، از نظر طول متفاوت هستند؛ بنابراین کل RNA سلولی براساس اندازه، توسط الکتروفورز ژل آگارز جدا شده و به فیلترهای نیتروسلولز یا نایلون انتقال داده می‌شوند. بقیه مراحل مانند روش لکه‌گذاری ساترن انجام می‌شود.

۲) واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR)

با PCR می‌توان به صورت انتخابی یک مولکول منفرد DNA یا RNA را چندین میلیون بار در عرض چند ساعت نسخه کرد. در این روش نیازمند دو پرایمر اولیگونوکلئوتیدی با طول ۲۰ جفت باز می‌باشیم که یکی از آنها مکمل یک رشته از مولکول DNA در یک طرف توالی هدف و دیگری مکمل رشته دیگر مولکول DNA در توالی هدف مقابل است. پرایمرها در راستای ساخت دو رشته جدید DNA مکمل، جهت‌گیری می‌کنند و اساساً یک کپی ثانویه از توالی هدف اولیه را ایجاد می‌کنند؛ به این ترتیب یک دوره سنتز DNA تنها ده دقیقه طول می‌کشد و در عرض چند ساعت بیلیون‌ها کپی از توالی اولیه را می‌توان به وجود آورد. چرخه‌های متوالی از دناتوراسیون حرارتی، هیبریدیزاسیون پرایمرها و سنتز و سنتز آنزیمی منجر به تکثیر تریپلی توالی هدف می‌شود. آنزیم مورد استفاده در این واکنش پلیمرز مقاوم به حرارت است.

روش PRC با ترانس کریپتاز معکوس برای آنالیز نمونه‌های کوچکی از RNA به کار می‌رود. در این روش ابتدا یک cDNA تک‌رشته از mRNA مورد نظر به وسیله آنزیم ترانس کریپتاز معکوس سنتز شده سپس یکی از پرایمرها رشته دوم cDNA را سنتز کرده، در نهایت محصول از طریق PCR تکثیر می‌شود. PCR روشی بسیار حساس است. این روش سریع‌تر، ارزان‌تر و حساس‌تر از هر روش دیگری برای آنالیز اسیدهای نوکلئیک است (شکل ۲-۳).

کاوشگرهای اولیگونوکلئوتیدی ویژه الکل^۱

این روش برای تعیین یک جهش بازی خاص در نمونه DNA استفاده می‌شود که به دلیل طول کوتاه کاوشگرهای اولیگونوکلئوتیدی این روش از حساسیت بالایی برخوردار است. یک کاوشگر اولیگونوکلئوتیدی ویژه الکل تنها با توالی طبیعی مکمل خود هیبرید می‌شود و نه با توالی ناقص مکمل و از این طریق ما را در بررسی وجود توالی غیرطبیعی در ژنوم یاری می‌کند. تفاوت کاوشگرهای اولیگونوکلئوتیدی و کاوشگرهای DNA کولون شده مورد استفاده در لکه‌گذاری ساترن، توانایی ASO در تشخیص حتی یک تغییر بازی منفرد است.

نکته

● درک تفاوت آنالیز ASO و روش معمول لکه‌گذاری ساترن مهم است. آنالیز با کاوشگرهای کولون شده، معمولاً نمی‌تواند تغییر باز منفرد را نشان دهد مگر این که تصادفاً تغییر باز منفرد منجر به ایجاد یا تخریب یک ناحیه شناسایی آنزیم محدودکننده نزدیک به محل جور شدن کاوشگر و تغییر اندازه قطعه‌ای که توسط کاوشگر شناسایی می‌شود، شود. در اکثریت عمده‌ای از موارد، روش لکه‌گذاری ساترن با استفاده از کاوشگرهای کولون شده استاندارد قادر به افتراق ژن‌های جهش‌یافته مربوط به یک باز منفرد از ژن‌های نرمال نیست؛ فقط کاوشگرهای ASO کوتاه می‌توانند تغییرات نوکلئوتیدی منفرد را شناسایی کنند.

آنالیز ASO امکان شناسایی دقیق یک توالی خاص DNA را می‌دهد و می‌تواند بین افرادی که توالی نرمال را روی هر دو کروموزوم هومولوگ دارند افرادی که توالی جهش‌یافته را روی هر دو کروموزوم دارند، یا افرادی که توالی نرمال روی یک کروموزوم و توالی جهش‌یافته روی کروموزوم دیگر دارند را از هم افتراق دهند.

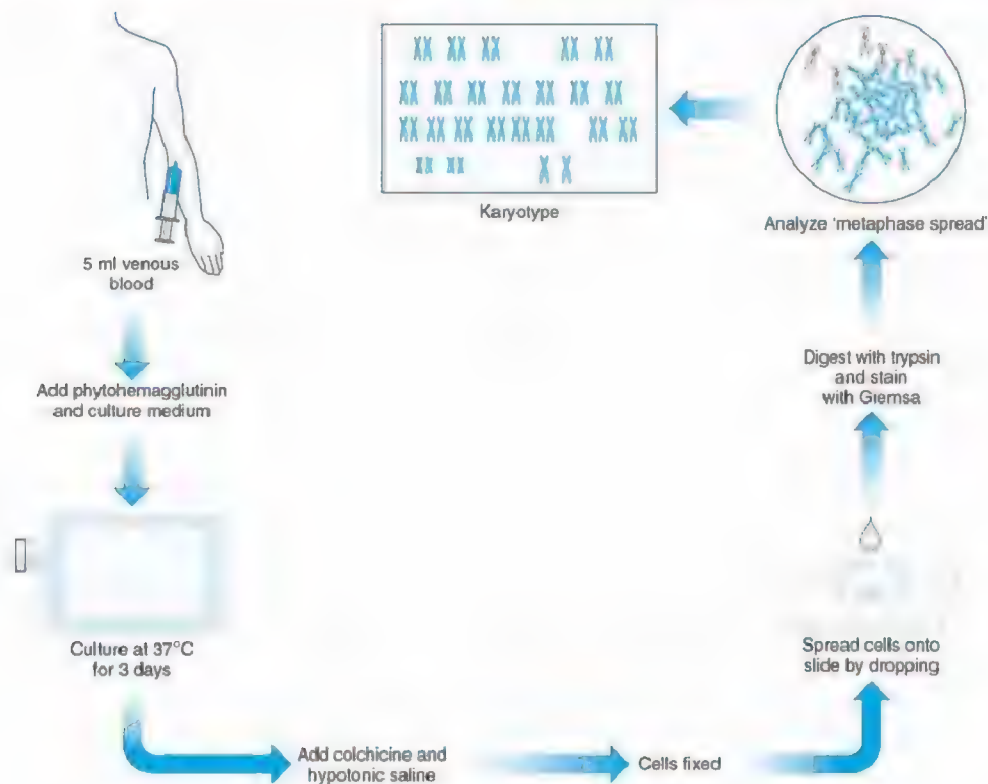
نکته

● در تفسیر نتایج حاصل از آنالیز ASO باید این نکته را در نظر داشت که چون تمام ژن‌های جهش‌یافته در یک لکوس حاوی تغییر توالی یکسان نیستند، عدم هیبرید شدن لزوماً به معنی نرمال بودن ژن در کل طول توالی نیست. آنالیز ASO بیشتر در مواردی که براساس سایر شواهد احتمال قوی بر وجود جهش شناخته شده خاص در فرد وجود دارد یا در بیماری‌هایی که با تعداد محدودی از جهش‌های مختلف مشخص می‌شوند، مفید است.

2. Polymerase Chain Reaction

1. Aso

ژنتیک GBS



شکل ۲-۳. PCR.

فلورسنت قرمز و DNA نمونه دیگر با رنگ فلورسنت سبز، نشان‌دار می‌شوند. هر دو نمونه نشان‌دار شده به نسبت‌های برابر مخلوط شده و به‌عنوان کاوشگر در روش FISH با کروموزوم‌های متافازی نرمال به‌کار می‌روند. نسبت فلورسنت قرمز به سبز که به‌وسیله کاوشگرها در طول هر کروموزوم نشان می‌شود، اندازه‌گیری می‌گردد. اگر DNA ناحیه خاصی از کروموزوم در هر دو نمونه به‌طور یکسان ظاهر شود نسبت فلورسنت قرمز به سبز یک به یک خواهد بود؛ حال اگر DNA نشان‌دار شده با سبز از رده سلولی نرمال به‌دست آمده باشد ولی DNA نشان‌دار شده با قرمز از رده سلولی ناهنجار (مثلاً دارای مونوزومی یا تریزومی) گرفته شده باشد، نسبت فلورسنت قرمز یا سبز به کمتر از یک (در مورد مونوزومی) و یا بیشتر از یک (در مورد تریزومی) تغییر می‌کند. CGH مخصوصاً در یافتن تغییرات دوزاژ ژنی در بافت‌هایی که

هیبریداسیون درجا برای کروموزوم‌ها
 هیبریداسیون کاوشگرها با DNA موجود در کروموزوم‌های بی‌حرکت شده روی لام میکروسکوپی را هیبریداسیون درجا گویند. مشهورترین شیوه نشان‌دار کردن کاوشگرها برای هیبریداسیون در جای کروموزوم‌ها استفاده از یک ماده فلورسانت است این که روش «هیبریداسیون فلورسانس درجا» (FISH) نام دارد.

دو تکنیک وجود دارند که قدرت آنالیز کروموزومی FISH را افزایش می‌دهند. یکی از آنها هیبریداسیون ژنومی مقایسه‌ای^۲ است که برای اندازه‌گیری تفاوت در تعداد نسخه‌ها یا دوزاژ^۱ سگمان کروموزومی خاص، بین دو نمونه DNA مختلف به‌کار می‌رود. به این ترتیب که کل DNA موجود در یک نمونه با رنگ

1. Fluorescence in Situ Hybridization - (FISH)
2. Comparative Genomichybridization



فصل ۳ | ابزارهای ژنتیک مولکولی انسان

پرسش‌های فصل ۳

۱- در ارتباط با PCR، گزینه درست کدام است؟
(پزشکی شهریور ۹۲)

- الف) داشتن اطلاعات مربوط به طراحی یک پرایمر الیگونوکلئوتیدی که مکمل ردیف DNA موجود در سمت راست قطعه DNA هدف (که باید تکثیر شود) کفایت می‌کند
ب) امکان آنالیز DNA متعلق به هر منبع سلولی واجد هسته وجود ندارد.
ج) امکان شروع عملیات با میزان فوق العاده ناچیز از DNA (برای تکثیر) وجود دارد.
د) با Real-time PCR می‌توان DNA هدف را در زمان حدود ۵ ساعت تولید کرد.

۲- کدام یک از اختلالات زیر موجب ابهام جنسی می‌شود؟ (دندان پزشکی اسفند ۹۲)

- الف) Huntington
ب) Congenital Adrenal Hyperplasia
ج) Fragile X
د) CF

۳- در ارتباط با فناوری DNA و کاربردهای آن کدام گزینه درست است؟ (دندان پزشکی اسفند ۹۲)

- الف) در روش نورترن بلات از mRNA به عنوان اسید نوکلئیک هدف استفاده می‌شود.
ب) از روش PCR نمی‌توان برای تکثیر و آنالیز همزمان چندین نمونه متفاوت DNA استفاده کرد.
ج) آنالیز سریع جهش‌های ژن با روش ریزآرایه DNA امکان‌پذیر نمی‌باشد.
د) در روش ساترن بلات، قطعه‌های DNA موجود در ژل توسط محلول اسیدی دناتوره می‌شود.

۴- برای شناسایی یک جهش ناشناخته، کدام تکنیک زیر بهتر است؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

- الف) ARMS-PCR
ب) RT-PCR
ج) FISH
د) DNA Sequencing

۵- حداقل زمان مورد نیاز برای دریافت نتیجه آنالیز کاریوتایپ خون محیطی بیمار مشکوک به سندرم داون به روش گیمسا چقدر است؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

- الف) سه هفته
ب) یک هفته
ج) ۲۴ ساعت
د) ۴۸ ساعت

به عنوان منبع DNA به کار می‌روند ولی کاریوتایپینگ امکان‌پذیر نیست، مثل تومورهای توپیر و سارکرم‌های نسج نرم مفید می‌باشد. تکنیک قدرتمند دیگر در FISH، کاریوتایپینگ طیفی (SKY) است. واکنش گر اصلی در SKY، باید ۲۴ کاوشگر مشخص‌کننده کروموزومی (یکی به ازاء هر ۲۴ کروموزوم انسانی) داشته باشد این پروب‌های اختصاصی کروموزومی توسط جدا کردن هر کروموزوم براساس اندازه و باندینگ مشخصه آن به دست می‌آیند. هر نمونه DNE اختصاصی کروموزومی با ترکیب متفاوتی از رنگ‌های فلورسنت نشان‌دار می‌شود. سپس تمام ۲۴ پروب اختصاصی کروموزومی انسانی ترکیب شده و در تکنیک با کروموزوم‌های متافازی به کار می‌روند. چون هر کاوشگر فلورسنت خاص خود را در طول موج‌های خاص دارد، بازآرایی‌های ساختاری به راحتی مشخص شده و کروموزوم‌های درگیر به راحتی شناسایی می‌شوند.

آنالیز توالی DNA

گسترده‌ترین تکنیک مورد استفاده برای تعیین توالی DNA، "روش سانجر" است. در این روش از آنالوگ‌های شیمیایی نوکلئوتیدها برای مهار آنزیم DNA پلیمراز در زمان ساخت رشته مکمل رشته الگو اولیه استفاده می‌شود. در مرحله ساخت DNA با یک اولیگونوکلئوتید کوتاه آغاز شده و با عمل DNA پلیمراز نوکلئوتیدهای نشان‌دار شده در داخل توالی تازه ساخته شده قرار می‌گیرند. با اضافه کردن آنالوگ‌های مهار می‌همراه با هر چهار نوکلئوتید طبیعی به هریک از چهار واکنش تعیین توالی می‌توان توالی نوکلئوتیدی را تعیین کرد؛ به این صورت که نمونه تهیه شده برای هریک از بازهای A، T، G، C توسط الکتروفورز در ژل آنالیز شده و تعدادی نوار با طول‌های منطبق بر محل هریک از واحدهای بازها مشاهده می‌شود در نهایت می‌توان مجموعه واکنش را به شکل یک «تردیان» جهت‌دار تعیین توالی کرد.

شیوه‌های آنالیز پروتئین

برای تهیه اطلاعات پیرامون اندازه و مقدار پروتئین جهش‌یافته در نمونه‌های عصاره سلولی از روشی تحت عنوان لکه‌گذاری «وستون بلائینگ»^۱ استفاده می‌شود. در این روش، پروتئین‌های جدا شده برحسب اندازه توسط الکتروفورز در ژل پلی‌آکریل آمید جدا شده، به غشایی منتقل می‌شود و در این غشا توسط آنتی‌بادی‌های اختصاصی شناسایی می‌شوند.

1. Spectral Karyotyping
2. Reagenl
3. Western Blotting



GBS ژنتیک

- ۶- برای تشخیص ناهنجاری‌های تحت تلومری پنهان (cryptic) کوچک، امروزه به جای بهره‌برداری از پروب‌های تلومری، از کدام روش استفاده می‌کنند؟ (پزشکی شهریور ۹۳)
- الف) MLPA
ب) Whole Chromosome Paint Probes
ج) Comparative Genome Hybridization
د) Centromeric probes
- ۷- برای کلون‌سازی قطعات DNA بلندتر از ۳۰۰ کیلو باز، کدام یک از وکتورهای زیر مناسب‌ترند؟ (پزشکی شهریور ۹۳)
- الف) باکتریوفاز
ج) YAC
ب) پلاسمید
د) کلازمید
- ۸- عناصر تنظیمی مرزی^۱: (پزشکی شهریور ۹۳)
- الف) با تأثیر روی GC box مانع از اتصال RNA پلی‌مراز II به آن می‌شوند.
ب) در آغاز رونویسی در یک سطح ثابت پایه نقش دارند.
ج) این توالی‌ها، اثر عناصر تنظیمی ژن‌های مجاور را مهار یا بلوکه می‌کنند.
د) با تأثیر روی TATA box باعث افزایش رونوشت‌برداری از آن می‌شوند.
- ۹- در رابطه با DNA میتوکندریایی، کدام جمله صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۹۳)
- الف) دارای تراکم بسیار کمی بوده و صرفاً ۳۷ ژن را کد می‌نمایند.
ب) تقریباً به‌طور انحصاری از اووسیت به ارث می‌رسند.
ج) بیشتر از توالی DNA تکراری تشکیل شده‌اند.
د) به شکل حلقوی تک‌ رشته‌ای می‌باشند.
- ۱۰- از پروب FISH برای تشخیص بیان بیش از حد HER۲ در تومورهای پستان در چه مرحله‌ای از تقسیم سلولی استفاده می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۴)
- الف) آنافازی
ج) پروفازی
ب) متافازی
د) اینترفازی
- ۱۱- روشی که سلول‌های بالغ در آن به سلول‌های بنیادی تبدیل می‌شوند چه نام دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۴)
- الف) ممانعت totipotent
ب) تحریک pluripotent
- ۱۲- کدام یک از روش‌های زیر برای تشخیص جهش‌های حذف یا اضافه تا سائز حدود ۵۰۰ جفت باز قابل استفاده است؟ (پزشکی شهریور ۹۴)
- الف) PCR
ج) FISH
ب) کاریو تایپ
د) CGH
- ۱۳- برای شناسایی سندرم‌هایی که به واسطه حذف‌های بسیار ریز کروموزومی ایجاد می‌شوند کدام تکنیک امروزه توصیه می‌شود؟ (پزشکی اسفند ۹۴)
- الف) Karyotype
ج) CGH
ب) Sequencing
د) PCR
- ۱۴- کدام یک از پروب‌های زیر در تکنیک FISH برای تشخیص آناپلوئیدی کروموزومی در مرحله اینترفاز کاربرد دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۶)
- الف) رنگ‌آمیزی کل کروموزوم
ج) اختصاصی لوکوس خاص
ب) تلومری
د) سانترومری
- ۱۵- کدام متد زیر در تشخیص حذف و اضافه شدن‌های کوچک حساس‌تر است؟ (پزشکی شهریور ۹۵)
- الف) metaphase FISH
ج) Q banding
ب) standard karyotype
د) Southern blot
- ۱۶- کدام روش زیر در شناسایی حذف‌های کوچک^۲ حساس‌تر است؟ (ژنتیک اسفند ۹۵)
- الف) Pyrosequencing
ج) FISH
ب) کاریو تایپ
د) Northern Blotting
- ۱۷- برای تشخیص ناهنجاری‌های کروموزومی کدام تکنیک مؤثرتر است؟ (پزشکی شهریور ۹۶)
- الف) MLPA-MS
ج) Sequencing
ب) CGH Array
د) PCR Digital droplet
- ۱۸- کدام روش زیر برای تشخیص تغییرات تعدادی کپی^۳ هم در موارد شناخته شده و هم ناشناخته به کار برده می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۷)
- الف) Quantative fluorescent PCR (QF-PCR)
ج) Real Time PCR
ب) Multiple ligation dependenet probe
د) Array CGH

2. Microdeletion

3. Copy number

1. Boundary Elements



پاسخ نامه فصل ۳

الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۵	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۴	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۳	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۲	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱
الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۰	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۹	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۸	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۷	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> ۶
الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۵	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۴	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۳	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۲	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۱
	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۸	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۷	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۶	



الگوهای توارث تک زنی

اصطلاح هتروزیگوت مرکب^۵ برای توصیف ژنوتیپی که در آن دو آلل جهش یافته مختلف (نه این که یکی طبیعی و یکی جهش یافته) وجود دارد استفاده می شود. برای تعیین الگوی انتقال اختلالات تک زنی با استفاده از اطلاعات درباره تاریخچه فامیلی بیمار «شجره نامه» تهیه می شود. به فردی از یک خانواده که برای اولین بار از طریق وی یک خانواده مورد بررسی قرار می گیرد و (اگر مبتلا به بیماری مورد بررسی باشد) پروباند گفته می شود. پروباند در صورتی که مذکر باشد پروپوزیتوس، در صورتی که مؤنث باشد پروپوزیتا نام می گیرند. خواهران و برادران را اصطلاحاً **هم نیا** یا «سب»^۶ (Sibs) و خانواده های متشکل از سب را **سبب شپ**^۷ می نامند. کل خانواده را «**خویشاوند**»^۸ می نامند. اگر فردی تنها عضو بیمار در خانواده باشد، مورد ایزوله نامیده می شود و اگر مشخص شود که بیماری در اثر یک جهش جدید به وجود آمده است، مورد اسپورادیک خوانده می شود افرادی که دارای حداقل یک جد هستند هم خون نامیده می شوند.

اختلالات ژنتیکی با وراثت مندلی

الگوهای وراثت در بیماری های تک زنی اساساً به ۲ عامل بستگی دارد: (۱) موقعیت کروموزومی لکوس ژن که می تواند اتوزومی یا

صفات تک زنی اغلب به صفات مندلی مشهورند. اختلالات تک زنی عمدتاً اختلالات سنین کودکی هستند؛ کمتر از ۱۰ درصد موارد پس از بلوغ و تنها ۱ درصد بعد از پایان دوره تولیدمثل بروز می کنند (۱-۴).

در این بخش به تعریف بعضی اصطلاحات مورد نیاز می پردازیم.

- ۱. آلل وحشی یا طبیعی:** در بیشتر افراد برای بسیاری از ژن ها، یک فرم عمومی وجود دارد که ژنتیک دانان آن را نوع وحشی^۱ یا آلل طبیعی می نامند.
- ۲. آلل جهش یافته:** «جهش» به تغییر دائمی در توالی نوکلئوتیدی با آرایش DNA گویند.
- ۳. چندشکلی لکوسی:**^۲ اگر در جمعیت حداقل دو آلل نسبتاً شایع در لکوس وجود داشته باشد می گویند چندشکل دارد.
- ۴. ژنوتیپ و فنوتیپ:** تشکیلات ژنتیکی یک تشخیص «ژنوتیپ» و بیان قابل مشاهده ژنوتیپ به صورت یک صفت مورفولوژیک، بیوشیمیایی یا مولکولی «فنوتیپ» نامیده می شود.

۵. هوموزیگوس و هتروزیگوس: زمانی که یک شخص یک زوج آلل مشابه دارد هوموزیگوس^۳ نامیده می شود، اما وقتی آلل ها متفاوت باشند، هتروزیگوس^۴ خوانده می شود.

5. Compound Heterozygote

6. Sibs

7. Sibs Ship

8. Kindred

1. Wild-Tayp

2. Polymorphism

3. Homo Zygous

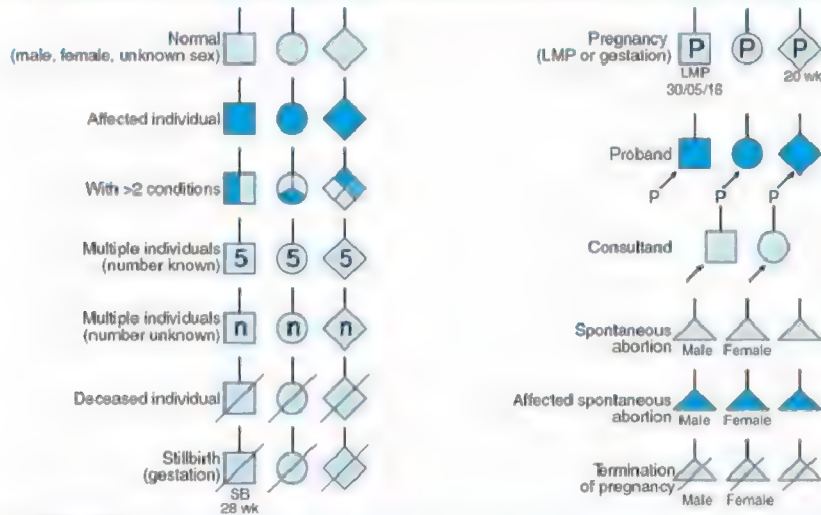
4. Heterozigos



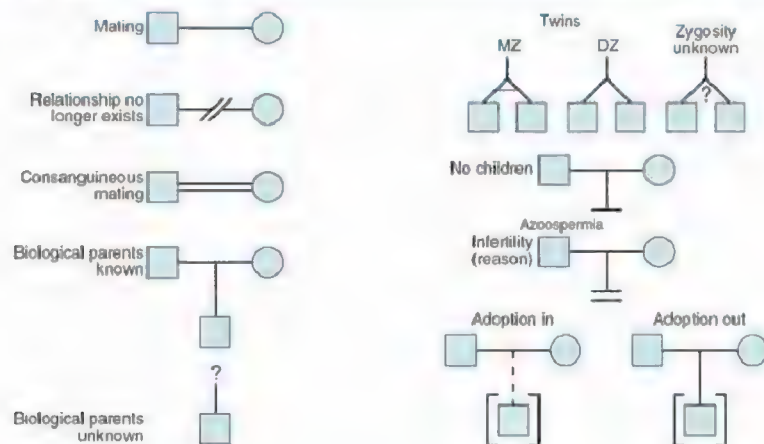
الکوهای توارث تک زنی

فصل ۴

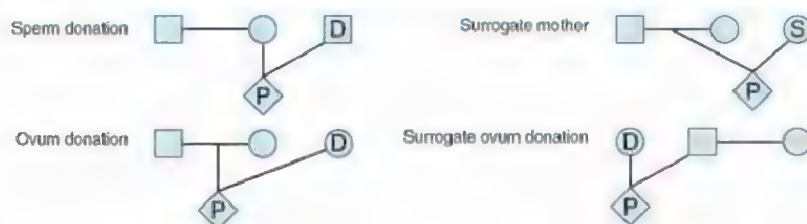
Individuals



Relationships



Assisted reproductive scenarios



شکل ۴-۱. نمادهای مورد استفاده برای نمایش افراد. روابط خویشاوندی.



GBS ژنتیک

آلل‌ها دارای عملکرد باشد، در مقابل در اختلالات اتوزومی غالب آنزیم‌های بیماری علی‌رغم حضور محصول آلل طبیعی باقی‌مانده بروز می‌یابد.

ناهمگونی ژنتیکی^۲

زمانی مطرح می‌شود که تعدادی فنوتیپ مشابه به‌وسیله ژنوتیپ‌های مختلف ایجاد شوند، ناهمگونی ژنتیکی ممکن است نتیجه جهش‌های مختلف در یک جایگاه ژنی (ناهمگونی آلی)، جهش‌های متعدد در لکوس‌های مختلف (ناهمگونی لکوسی)، یا هر دو باشد.

وراثت اتوزومی مغلوب

فنوتیپ‌های اتوزومی مغلوب کمتر از اتوزومی غالب شایع هستند. بیماری‌های اتوزومی مغلوب تنها در هموزیگوت‌ها با دو آلل جهش‌یافته و بدون آلل طبیعی بروز می‌یابند. شایع‌ترین آمیزشی که منجر به ابتلا فرزندان به بیماری اتوزومی مغلوب است آمیزش هتروزیگوت‌ها می‌باشد که در این حالت احتمال ابتلای هریک از فرزندان ۱/۴ است.

شایع‌ترین اختلال اتوزومی مغلوب در کودکان سفیدپوست «فیبروز کیستیک» است که در اثر موتاسیون در ژن CFTR به وجود می‌آید.

نکته

- اگر قرار باشد که فنوتیپ اتوزومی مغلوب در بیش از یک عضو خانواده (kindred) دیده شود، معمولاً فقط در خواهر یا برادران (sibship) پروباند دیده می‌شود، نه در والدین، فرزندان یا خویشاوندان دیگر.

هم‌خونی

اگر والدین هم‌خون^۳ بوده و هر کدام بتوانند آلل جهش‌یافته را از یک جد مشترک به ارث ببرند باشند شانس این که هر دو والد یک آلل جهش‌یافته را در همان لوکوس داشته باشند افزایش چشم‌گیری می‌یابد، به این حالت «هم‌خونی» گفته می‌شود. مخصوصاً اگر صفت مغلوب فراوانی بالایی در جامعه داشته باشد؛ بنابراین بیشتر افراد مبتلا به یک اختلال شایع مثل فیبروز کیستیک (CF) حاصل هم‌خونی نیستند، چون آلل جهش‌یافته در جامعه شیوع بالایی دارد. هم‌خونی به طور شایع‌تر در افرادی که بیماری‌های بسیار

وابسته به X باشد ۲) غالب یا مغلوب بودن فنوتیپ اتوزومال یا وابسته به X بودن یک صفت بر بروز بالینی ژن غیرطبیعی تأثیر می‌گذارد. در اینجا ۲ مسئله قابل ذکر است: ۱) جنس مذکر به دلیل داشتن تنها یک X، در مورد صفات وابسته به X، همی‌زیگوس^۱ نامیده می‌شود ۲) برای جبران مکمل دوگانه بیشتر ژن‌های وابسته به X، آلل‌های فقط یکی از کروموزوم‌ها در سلول‌های جنس مؤنث بارز می‌شود. طبق تعریف، فنوتیپی که در هر هتروزیگوت‌ها و هموزیگوت‌ها به‌طور یکسان بیان می‌شود غالب است، در حالی که فنوتیپی که فقط در هموزیگوت‌ها (یا در مورد صفات وابسته به X، همی‌زیگوت‌ها) بیان می‌شود مغلوب است به مقاصد عملی در ژنتیک پزشکی به فنوتیپی که در هتروزیگوت‌ها بیان می‌شود غالب گفته می‌شود (چه این فنوتیپ در هموزیگوت و هتروزیگوت‌ها یکسان باشد و چه نباشد).

در واقع اختلالات اتوزومی غالب به‌طور مشخص در هموزیگوت‌ها شدیدتر از هتروزیگوت‌ها هستند. تاکنون تنها دو اختلال اتوزومی غالب به نام بیماری هانتینگتون و آدنوماتوز متعدد درون ریز متعدد نوع I دیده شده‌اند که در هر ۲ ژنوتیپ شدت برابر دارند.

اگر فنوتیپ مربوط به یک ژنوتیپ هتروزیگوت، متفاوت از فنوتیپ مربوط به هر دو ژنوتیپ هموزیگوت بوده و شدت آن هم متوسط بین ژنوتیپ‌های هموزیگوس باشد، صحیح‌تر است که آن را فنوتیپ غالب ناکامل بنامیم. اگر بیان هریک از علل‌ها را می‌توان در حضور دیگری شناسایی کرد، به آنها هم غالب گفته می‌شود. تمایز بین توارث غالب و مغلوب مطلق نیست هرچند براساس تعریف، فنوتیپ مغلوب، فنوتیپی است که از نظر بالینی در هتروزیگوت‌ها قابل تشخیص نیست، بسیاری از صفاتی که تحت عنوان مغلوب طبقه بندی می‌شوند، در صورت مطالعه در سطح سلولی، بیوشیمیایی یا ملکولی، دارای تظاهرات هتروزیگوت هستند. مثلاً در بیماری سلول داسی که به‌صورت اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسد، بیماران هموزیگوت که دارای علل معیوب در کلوس - گولوبین هستند، هموگلوبین غیرطبیعی (HbS) می‌سازند. افراد هتروزیگوت هم هموگلوبین طبیعی و هم HbS می‌سازند، درصدی از گلبول‌های قرمز آنها پدیده داسی شدن را نشان می‌دهد و آنمی خفیف دارند؛ بنابراین این در سطح سنتز هموگلوبین، آلل - گلوبین نرمال و آلل معیوب به‌صورت آلل‌های هم غالب بیان می‌شود. در سطح عملکرد فیزیولوژیک علل نرمال، غالب ناکامل است و در سطح بالینی، بیماری سلول راستین به‌صورت یک صفت مغلوب رفتار می‌کند.

بسیاری از اختلالات اتوزومی مغلوب ناقص هستند که در حالت هتروزیگوت عمل طبیعی را فراهم می‌کنند، حتی اگر تنها یکی از

2. Genetic Heterogenaty

3. Consanguinity

1. Homizigous



الکوهای توارث تک ژنی

فصل ۴

و هر فرد مبتلا یک والد مبتلا دارد، استثنای این قاعده عبارتند از: (۱) مواردی که در اثر موتاسیون جدید در یک گامت از فرد نرمال از نظر فنوتیپی ایجاد شده‌اند. (۲) مواردی که در آنها ژن مسئول به ارث رسیده بیماری بیان نشده است (نفوذ=۰) یا به‌طور خیلی خفیف بیان شده است.

فرزندان فرد بیمار احتمال ۵۰ درصد صفت را به ارث می‌برند این مسئله در مورد اکثریت خانواده‌ها که والد دیگر از نظر فنوتیپی نرمال است، صدق می‌کند. به‌علت این که از نظر آماری هر عضو خانواده نتیجه یک "رخداد مستقل" می‌باشد، انحراف وسیع از نسبت ۵۰ درصدی ممکن است به‌طور تصادفی در یک خانواده رخ دهد.

اعضایی از خانواده که از نظر فنوتیپی نرمال هستند فنوتیپ را به فرزندان منتقل نمی‌کنند که استثناء این قاعده همان‌طور که گفته شد عدم نفوذ است.

زنان و مردان با احتمال = فنوتیپ را به فرزندان شان چه دختر چه پسر منتقل می‌کنند؛ بنابراین انتقال مرد به مرد می‌تواند رخ دهد و مرد مبتلا می‌تواند فرزند دختر سالم داشته باشد (برخلاف صفات وابسته به X غالب).

نسبت قابل توجه‌ایی از موارد ایزوله به‌علت جهش جدید هستند.

نکته

- بسیاری از اختلالات اوتوزومی غالب با کاهش سازگاری همراه هستند یعنی تعداد فرزندان کمتری در مقایسه با گروه کنترل دارند.

نفوذ، شدت بروز و پلیوتروپی

نفوذ احتمال بروز فنوتیپی هر ژن در کل است وقتی فراوانی بروز یک فنوتیپ کمتر از صد درصد می‌باشد گفته می‌شود که ژن دارای نفوذ کاهش یافته است. نفوذ کاهش یافته به‌علت اثرات اصلاح‌کننده سایر ژن‌ها و نیز تعامل ژن با عوامل محیطی است. وقتی که تظاهر یک فنوتیپ در اشخاص دارای ژنوتیپ یکسان متفاوت باشد گفته می‌شود که فنوتیپ دارای شدت بروز متغیر است. فردی که هیچ‌یک از علائم یک بیماری را علی‌رغم هتروزیگوت بودن برای یک جهش ژنی خاص بروز نمی‌دهد، اصطلاحاً گفته می‌شود که نفوذ را نشان می‌دهد.

بروز پلیوتروپیک هنگامی مطرح می‌شود که ژنوتیپی خاص، اثرات فنوتیپی متفاوت ایجاد کند. هر ژنی تنها یک اثر اولیه دارد و سبب اختلال در سنتز یک رشته پلی‌پپتیدی یا یک مولکول RNA می‌شود. اما این اثر اولیه ممکن است نتایج مختلفی پدید آورد.

1. Non-Penetrance

نادر دارند، دیده می‌شود. البته خطر ژنتیکی برای فرزندان حاصل از ازدواج دو فرد خویشاوند اغلب بیش از واقعیت تصور می‌شود. خطر مطلق تولد فرزندان غیرطبیعی (به دنیا آمدن نوزاد مرده، مرگ نوزاد و مالفورماسیون‌های مادرزادی) در ازدواج خاله، عمه، عمو و دایی‌زاده‌های اول ۳ تا ۵ درصد است که حدود دو برابر فرزندان زوج‌های غیرخویشاوند است. هم‌خونی در سطح سوم یا روابط خویشاوندی دورتر از نظر ژنتیکی قابل توجه نیستند.

اندازه‌گیری هم‌خونی

اندازه‌گیری هم‌خونی از نظر ژنتیک پزشکی مهم است چون احتمال هوموزیگوس بودن فرزندان از نظر برخی علل‌های مغلوب نادر متناسب با میزان خویشاوندی والدین است. ضریب خویشاوندی همسران (F)، احتمال آن است که یک فرد هوموزیگوت هر دو آلل یک جایگاه ژنی را از منشأ اجدادی یکسان گرفته باشد. مثلاً در مورد فرزنده حاصل از ازدواج دختر عمو و پسر عمو، احتمال این که یک آلل خاص مطلق به پدر از همان جد مشترک به مادر نیز رسیده باشد، ۱/۸ است. شانس منتقل کردن آلل مادری به فرزند ۱/۲ است. حاصل ضرب ۱/۸ در ۱/۲ یعنی احتمال این که مادر آلل مربوط را دارا بوده آن را به فرزند منتقل کند، یعنی ۱/۱۶، همان ضریب خویشاوندی همسران است یعنی احتمال این که فرزند حاصل از ازدواج دختر عمو و پسر عمو در آلل مربوط هوموزیگوت باشد ۱/۱۶ است.

اگر والدین فردی در بیش از یک رده نژادی خویشاوند باشد، ضریب‌های مجزا را با هم جمع می‌زنند تا ضریب خویشاوندی تام او را به‌دست آورند.

اختلالات متأثر از جنسیت

بعضی فنوتیپ‌های اتوزومی مغلوب تحت تأثیر جنس هستند، یعنی در هر دو جنس ولی با فراوانی‌های متفاوت بیان می‌شود. برای مثال هموکروماتوز، نمونه‌ای از فنوتیپی است که در مردان شایع‌تر است، در این اختلال اتوزومی مغلوب متابولیسم و جذب آهن از مواد غذایی افزایش یافته منجر به ذخیره‌سازی زیاد آهن می‌شود. بروز پایین‌تر در زنان به نظر می‌رسد با مصرف کمتر آهن در رژیم غذایی و افزایش اتلاف آهن بر اثر قاعدگی مرتبط باشد. برای مثال نقرس در زنان قبل از یائسگی خیلی نادر است، اما فراوانی آن در سال‌های بعدی افزایش می‌یابد. طاسی در مردانی که غدد جنسی آنها برداشته شده رخ نمی‌دهد.

الگوی وراثت اتوزومی غالب

در این نوع توارث، فنوتیپ معمولاً در تمام نسل‌ها تظاهر می‌کند



GBS ژنتیک

فنوتیپ محدود به جنس در بیماری اتوزومی غالب

فنوتیپ‌های اتوزومی غالب نیز همانند موارد اتوزومی مغلوب، ممکن است با نسبت‌های مختلف جنسی تظاهر پیدا کنند. یک مثال آن بلوغ زودرس محدود به مرد^۲ است، اختلالی اتوزومی که در آن پسران مبتلا به صفات ثانویه جنسی و رشد سریع و ناگهانی بلوغ را در حدود ۴ سالگی نشان می‌دهند. که نقص در ژن کدکننده رسپتور هورمون لوتئینیزه‌کننده است به‌صورتی که حتی در نبود هورمون رسپتور به‌طور مستمر فعال می‌شود و این نقص در زنان هتروزیگوت بروز نمی‌کند.

وراثت وابسته به X

فرضیه لیون

مردان فقط یک نسخه یا اصطلاحاً دوز از هر ژن وابسته به X دارند، در حالی که زنان دارای دو نسخه هستند ولی کمیت محصول ایجادشده توسط یک آلل منفرد در مرد با محصول حاصل از یک جفت آلل در زن معمولاً برابر است. مکانیسم این جبران دوز با اصل غیرفعال شدن X توضیح داده می‌شود که اولین بار به‌وسیله لیون ارائه شد.

اصل لیون دارای سه نکته است:

۱. در سلول‌های سوماتیکی زن فقط یک کروموزوم X از نظر نسخه‌برداری فعال است. کروموزوم X دیگر به‌صورت هتروکروماتینی و غیرفعال می‌باشد و در سلول‌های اینترفاز به‌صورت کروماتین جنسی یا جسم بار^۳ ظاهر می‌شود.
۲. غیرفعال شدن در اوایل زندگی روانی، به فاصله کمی پس از لقاح شروع می‌شود ولی در توده سلولی داخلی که رویان را تشکیل می‌دهد تا آخر هفته اول تکامل، کامل نمی‌شود. در این مرحله از تکامل، جفت در حال لانه‌گزینی است.
۳. در هریک از سلول‌های سوماتیک زن، X غیرفعال ممکن است از منشأ پدری یا مادری باشد و این رخداد کاملاً تصادفی است؛ ولی پس از این که یک کروموزوم X در یک سلول غیرفعال شد، تمام سلول‌های حاصل از تکثیر آن، همان X غیرفعال را دارا هستند.

فرار از غیرفعال شدن

اگرچه در سلول‌های پیکری جنس مؤنث قسمت اعظم یک X

نکته

- تفاوت در میزان نفوذ بروز و پلیوتروپی که مشخصه بیماری‌های اتوزومی غالب هستند (هرچند به هیچ‌وجه منحصر به این نوع بیماری نیستند) منجر به دشوار شدن تشخیص و تفسیر شجره‌نامه می‌شوند.

شدت بیان متغیر. علائم بالینی در بیماری‌های اتوزوم غالب می‌تواند تنوع بسیار زیادی را از فردی به فرد دیگر (حتی در یک خانواده) نشان دهند. این تفاوت بین افراد به‌عنوان شدت بیان متغیر در نظر گرفته می‌شود.

مثالی از دشواری درک توارث فنوتیپ بیماری، در بیماری اتوزومی غالب نوروفیبروماتوز (NF۱) است. NF۱، اختلالی شایع در دستگاه عصبی است که با موارد زیر مشخص می‌شود: (۱) رشد تومورهای خوش‌خیم متعدد در پوست (نوروفیبروم‌ها) (۲) وجود ضایعات پیگمانته مسطح و منظم در پوست که **لکه‌های شیرقهوه** نامیده می‌شوند. (۳) رشد تومورهای خوش‌خیم کوچک (هامارتوم) روی عنبیه که گره‌های لیش نام دارند. (۴) عقب‌ماندگی ذهنی، تومورهای دستگاه عصبی مرکزی و غیره.

نفوذ NF۱ در بالغین صددرصد است. بعضی ممکن است تنها دارای لکه‌های شیرقهوه، خال‌های بر روی پوست باشند، در حالی که دیگران ممکن است دچار تومورهای خوش‌خیم تهدیدکننده، حیات باشند بنابراین تنوع زیادی در بروز بیماری وجود دارد. همچنین به‌دلیل نفوذ وابسته به سن تشخیص در کودکان بسیار پیچیده است. غیرقابل پیش‌بینی بودن شدت تظاهرات NF۱، یکی از مشخصات بسیاری از اختلالات اتوزومی بارز است که در برخی موارد سبب اختلال در مشاوره ژنتیکی می‌شود.

نکته

- بیش از نصف مواد NF۱ در نتیجه یک جهش جدید ایجاد می‌شوند.

مثالی دیگر از ناهنجاری‌های غالب اتوزومی با نفوذ کاهش‌یافته، ناهنجاری دست شکافدار^۱، یا ناهنجاری پنجه خرچنگی است که این اختلال دارای نفوذ ۷۰ درصد است.

2. Familial Testotoxicosis

3. Bar body

1. Split-Hand Deformity



الکوهای توارث تک ژنی

فصل ۴

غیرفعال شدن تعیین می شود.

ژن مسئول بیماری از مرد بیمار به تمام دخترانش منتقل می شود و فرزندان مذکر این دخترها ۵۰ درصد احتمال به ارث بردن آن را دارند.

ژن به طور معمول هیچ گاه از مرد بیمار به فرزند مذکر منتقل نمی شود ولی به تمام فرزندان مؤنث منتقل می شود (دختران ناقل اجباری خوانده می شوند).

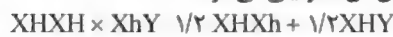
انتقال ژن ممکن است از طریق حاملین مؤنث صورت گیرد که در این صورت مردان مبتلای خانواده، از طریق افراد مؤنث خانواده با یکدیگر نسبت دارند.

نسبت قابل توجهی از موارد ایزوله به علت موتاسیون های جدید رخ می دهد.

نکته

- احتمال هوموزیگوت بودن یک فرد مؤنث از نظر یک صفت وابسته به X مغلوب بسیار کم است مگر این که والدینش هم خون باشند.

هموفیلی A سه اختلال وابسته به X است که به دلیل نقص در فاکتور انعقادی VIII ایجاد می شود. اگر یک مرد هموفیل با یک زن سالم ازدواج کند، تمام پسرها کروموزوم Y را از پدرشان و کروموزوم X را از مادرشان به ارث می برند و مبتلا نمی شوند، اما تمامی دخترها حامل آلل هموفیلی می شوند:



در بیماری هموفیلی سازش مردان مبتلا ۷۰ درصد است یعنی تعداد فرزندان مردان بیمار تنها ۷۰ درصد مردان غیرمبتلا است.

دیسسترونی عضلانی دوشن: بیماری عضلانی که پسران خردسال را مبتلا می سازد این اختلال معمولاً در زمانی که کودک شروع به راه رفتن می کند ظاهر می شود و به سرعت پیشرفت می کند، به گونه ای که کودک تا ۱۰ سالگی به صندلی چرخدار محدود می شود و بعید است که تا ۱۹ سالگی زنده بماند با بقا تا سن تولیدمثلی سازگار نبوده، بنابراین نمی توانند توسط مردان مبتلا منتقل شوند. البته این بیماری وابسته به X مغلوب می تواند از طریق حاملین مؤنث (که خود تظاهر بالینی ندارند) فرزندان پسران آن را درگیر کنند.

وراثت وابسته به X غالب

شکل تشخیصی یک شجره نامه وابسته به X غالب این است که همه فرزندان مؤنث مرد بیمار مبتلا هستند و هیچ یک از فرزندان

غیرفعال می شود، چندین ناحیه از غیرفعال شدن فرار می کنند. این ژن ها در سه گروه تقسیم می شوند، ۱) ناحیه اتوزومی کاذب روی آنها دو بازوهای کوتاه و دراز X که توالی های مطابق آنها روی کروموزوم Y وجود دارد و از این طریق X و Y در میوز جفت شده و از طریق کراسینگ اور به تبادل ماده ژنتیکی می پردازند. ژن های واقع در قسمت اتوزومی کاذب هم در زن و هم در مرد فعال باقی می ماند و هر دو جنس دارای دو نسخه از چنین ژن هایی هستند. آلل های این ژن ها می توانند با کراسینگ اور X به Y، انتقال مرد به مرد نشان داده و به این ترتیب از الگوی وراثت اتوزومی تقلید کنند. گروه دومی از ژن های وابسته به X که از غیرفعال شدن می گریزند، خارج از ناحیه اتوزومی کاذب و روی بازوهای کوتاه و بلند قرار گرفته اند. این ژن ها دارای نسخه های همتا روی کروموزوم Y هستند و بنابراین هم مردان و هم زنان دارای دو نسخه فعال از این ژن ها هستند. نسخه های وابسته به X این ژن ها توارث اتوزومی کاذب نشان نمی دهند چون در کراسینگ اور شرکت نمی کنند. گروه سوم از ژن هایی که از غیرفعال شدن می گریزند خارج ناحیه اتوزومال کاذب کروموزوم X واقع شده اند و نسخه همتا روی کروموزوم Y ندارند، مثل ژن استروئید سولفاتاز (که نقص آن موجب فرم وابسته به X بیماری پوستی ایکتیوز می شود) که این ژن بلافاصله پروگزیمال تر از ناحیه اتوزومی کاذب قرار داشته و حتی روی X غیرفعال نیز نسبتاً فعال باقی می ماند. از آنجا که هیچ نسخه فعالی روی کروموزوم Y در انسان وجود ندارد، سطح بروز در خانم ها بیشتر از آقایان است. پدیده فرار از غیرفعال شدن توجیه کننده ایجاد علائم بالینی در موارد ناهنجاری های تعداد کروموزوم X مثل X۴۵ در سندرم ترنر است.

از آنجایی که غیرفعال شدن در مرحله ۱۶ تا ۶۴ سلولی به طور تصادفی اما پایدار ایجاد می شود، حاملین مؤنث نسبت های مختلفی از سلول ها با یک آلل فعال را دارا بوده و در نتیجه فنوتیپ های گوناگونی را نشان می دهند. در بدن جنس مؤنث دو جمعیت سلولی وجود دارد که در هریک از آنها یک کروموزوم X فعال و دیگری غیرفعال است به بیان دیگر ژن ها نسبت به ژن های وابسته به X موزاییک هستند.

الگوی وراثت وابسته به X مغلوب

یک جهش وابسته به X مغلوب در تمامی مردانی که آن را دریافت می کنند بروز می یابد، که به آن آلل همی زیگوت گویند. اما فقط در زنانی که برای جهش هموزیگوت هستند دیده می شود؛ بنابراین بروز صفت در مردان بسیار بیشتر از زنان است.

زنان هتروزیگوت معمولاً بیمار نیستند ولی برخی از آنها ممکن است بیماری را با شدت های مختلف را بروز دهند که توسط الگوی



GBS ژنتیک

الگوهای وراثتی غیر معمول

نقش پذیری ژنومی

منظور، شرایطی است که در آنها توارث اختلالات تک ژنی از قوانین مندلی تبعیت نمی کند.

اختلاف در بروز ژنی بین آلل به ارث رسیده از مادر و آلل به ارث رسیده از پدر نقش پذیری ژنومی نامیده می شود. یعنی در برخی از بیماری های ژنتیکی، بیان فنوتیپ بیماری بستگی به این دارد که آلل جهش یافته از مادر به ارث رسیده است یا از پدر. نشان گذاری از طریق تغییر ناشناخته ای در کروماتین صورت می گیرد. که بر بروز ژنی تأثیر گذاشته اما در توالی DNA بی اثر است، بنابراین شکل قابل برگشتی از غیرفعال شدن ژنی می باشد اما جهش نیست. این پدیده به وسیله عناصری از DNA معروف به مراکز نشان گذاری که خود در نواحی نشان گذاری قرار دارند، صورت می گیرد.

بهترین مثال نقش پذیری ژنومی سندرم پرادر - ویلی (PWS) و سندرم آنجلمن (AS) است خصوصیات PW چاقی، پر خوری، دست ها و پا های کوچک، قد کوتاه، هیپوگنادیسم و عقب ماندگی ذهنی است. که در ۷۰ درصد موارد در اثر یک حذف سیتوژنتیک در بازوی بلند پروگزیمال کروموزوم ۱۵ پدری ایجاد می شود و بر عکس در AS که بیماران با داشتن صورت غیر معمول، قامت کوتاه، عقب ماندگی شدید ذهنی، اسپاسم و تشنج مشخص می شوند. در ۷۰ درصد موارد همان حذف در ناحیه بازوی بلند کروموزوم ۱۵ اما در کروموزوم مادری دیده می شود. اقلیتی از بیماران مبتلا به سندرم پرادر ویلی (۳۰ درصد) حذف ژنتیکی دیده نمی شود، بلکه یک جفت کروموزوم با منشأ مادری در آنها دیده می شود، همچنین درصد کمی از مبتلایان به آنجلمن (۵-۳ درصد) دو کروموزوم سالم پدری دارند. این حالت که «دیزومی تکوالدی» نام دارد تأیید می کند که پرادر - ویلی و آنجلمن به ترتیب نتیجه از دست رفتن نقش ژن های پدری و مادری در ۱۵q هستند.

نکته

- علاوه بر حذف کروموزومی و دیزومی تکوالدی PWS و AS ممکن است در اثر نقص در خود مرکز نشان گذاری ایجاد شود

دیزومی تکوالدی

به حضور سلول های دیزومیک حاوی دو کروموزوم از یک نوع معین، که فقط از یکی از والدین به ارث رسیده باشد. «دیزومی تکوالدی» گفته می شود. اگر همان کروموزوم در مضاعف شدن

مذکر مرد بیمار، مبتلا نیستند. در هر حالتی غیر از این الگو وراثت اوتوزومی است و نمی تواند X-linked باشد. الگوی وراثتی ژن ها هیچ تفاوتی با الگوی اوتوزومی غالب ندارد و هر کودک یک زن مبتلا، ۵۰ درصد شانس داشتن صفت وراثتی را دارد. به عنوان یک قاعده کلی، شیوع فنوتیپ های نادر وابسته به X غالب در زمان حدود دو برابر شیوعی در مردان است، گرچه بروز آنها معمولاً در زنان، که تقریباً همیشه هتروزایگوت هستند، بسیار خفیف تر است.

راشتیسم هیپوفسفاتی وابسته به X (راشتیسم مقاوم به ویتامین D): در این بیماری توانایی لوله های کلیوی در بازجذب فسفات آسیب می بیند، هر ۲ جنس به این بیماری مبتلا می شوند اما کاهش سطح سرم فسفات و راشتیسم در زنان هتروزایگوت نسبت به مردان مبتلا شدت کمتری دارد.

بی اختیاری رنگدانه نوع ۲: یک اختلال وابسته به X غالب که برای مردان هموزایگوت کشنده بوده در نتیجه تنها در زنان دیده می شود. در این اختلال بثورات پوستی یک الگو چرخشی، اریتم وزیکول و پوستول، تیره و هیپرپیگمانته شدن اسکار و کمرنگ شدن را نشان می دهند.

میکروسفالی، عقب ماندگی ذهنی، دندان های کوچک یا فقدان دندان و ریختن موها نیز مکرراً دیده می شود.

به علت مرگ زود بودن این بیماری برای مردان، نسبت مردان مبتلا به زنان ۱ به ۲ است و نه ۱ به ۱، IP۲، در اثر موتاسیون در ژن NF و کاپا - B که یک تنظیم کننده برای ژن NEMO است رخ می دهد.

الگوی وراثت اوتوزومی کاذب

وراثت اوتوزومی کاذب در مورد ژن هایی که در ناحیه اوتوزومی کاذب کروموزوم های X و Y قرار دارند واقع می شود. این ژن ها می توانند به طور غیرعادی بین دو کروموزوم جنسی معاوضه شوند و لذا وراثت اوتوزومی را تقلید کنند. دیس کوندرواستئوزیس (dischondrosteosis) نوعی دیسپلازی استخوانی همراه با کوتاهی نامتناسب قد و بدشکلی ساعد است که به صورت اوتوزومی کاذب غالب به ارث می رسد. شیوع بالاتر این بیماری در زنان نسبت به مردان احتمال صفت غالب وابسته به X را حتمی می کند، در حالی که انتقال مرد به مرد به وضوح توارث وابسته به X را زیر سؤال می برد. در این بیماری یک ژن اوتوزومی کاذب از غیرفعال شدن X می گریزد و نوعی عامل رونویسی را که احتمالاً در تنظیم قد دخیل است، کد می کند.

I. Incontinentia Pigmenti Type II (IPp)



الکوهای توارث تک ژنی

فصل ۴

اگر جهش در مراحل اولیه قبل از جدا شدن سلول زاینده از سلولهای سوماتیک رخ دهد، در هر دو سری سلول سوماتیک و زاینده حضور خواهد یافت بنابراین قابل انتقال به نوزاد در شکل کامل بوده و به علاوه سلولهای سوماتیک آن به شکل موزاییک تظاهر می کند.

موزائیسیم سلولهای زاینده

پیش از تقسیم میوز در زنان حدود ۳۰ تقسیم میتوزی و در مردان چند صد تقسیم میتوزی رخ می دهد که فرصت خوبی را برای بروز جهش فراهم می کند. در مواردی در طی مراحل اولیه نمو والدین، یک جهش سوماتیکی در سلولهای زاینده یا پیش ساز رخ داده است و در تمام کولونهای سلولی حاصل از آن باقی مانده و به گامت ها رسیده است. بنابراین در موارد نادر دیده می شود والدینی که از نظر فنوتیپی نرمال هستند، دارای بیش از یک فرزند مبتلا هستند (که با جهش جدید اوتوزومی غالب توجیه پذیر نیست). در برخی موارد شجره نامه هایی مربوط استوژنزس ایمپرکتا به هموفیلی A، B و دیستروفی عضلانی دوشن را می توان با پدیده موزائیسیم سلولهای زاینده توجیه کرد، اما چنین حالتی در دیگر بیماری های غالب مانند آکندروپلازی دیده نشده است.

وراثت مادری جهشهای میتوکندریایی

تمامی میتوکندری های سلول تخم، از تخمک تأمین می شوند. در نتیجه مادری که حامل جهش در مولکول DNA حلقوی میتوکندریایی (mtDNA) باشد، جهش را به تمام فرزندان منتقل می کند، درحالی که پدر حامل همان جهش، آن را به هیچ یک از فرزندان انتقال نخواهد داد. بنابراین نقص MTDNA، نشان دهنده توارث مادری است. کروموزوم میتوکندریایی در تقسیم سلولی به دلیل عدم وجود کنترل دقیق در هنگام جدا شدن به درصد های متفاوتی بین سلول های دختر توزیع می شود و هر سلول دختر ممکن است درصد های بسیار متفاوتی از میتوکندری های حامل mtDNA جهش یافته و طبیعی را دریافت کنند که به همین دلیل کاهش نفوذ، بروز متغیر و پلیوتروپی، خصوصیات معمول شجره نامه های اختلال میتوکندریایی هستند.

توارث وابسته به Y یا هولندریک به این مطلب اشاره دارد که فقط مردان مبتلا هستند. یک فرد مبتلا، صفات وابسته به کروموزوم Y را به همه پسرانش و به هیچ کدام از دخترانش منتقل می کند.

حضور داشته باشد، ایزودیومی^۱ و اگر هر دو همولوگ از یکی از والدین حضور داشته باشد هترویدیومی^۲ گفته می شود. دیدیومی تکوالدی در قسمتی از کروموزوم ۱۱ (Hp) سبب سندرم بک ویت - ویدمان می شود.

دیدیومی تکوالدی کروموزوم های جنسی را نیز درگیر می کند که می تواند منجر به انتقال هموفیلی از پدر به پسر شود که در این حالت پسر مبتلا هر ۲ کروموزوم X خود را از پدر به ارث می برد. دیدیومی تکوالدی می تواند در نتیجه لقاح گامتی از یکی از والدین که فاقد یک هموزیگوت کروموزومی خاص است (به عبارتی گامتی که نولی زومیک است) با گامتی از والد دیگر که به دلیل خطای میوزی دیدیومی است، حفظ شود.

نکته

● پزشکان و مشاورین ژنتیک باید پدیده نشان گذاری را به عنوان یک علت احتمالی بیماری های ژنتیکی در نظر داشته باشند؛ به خصوص در موارد بیماری های اوتوزومال مغلوب در بیمارانی که تنها یک والد حامل دارند یا در موارد اختلالات وابسته به X که از پدر به پسر منتقل شده اند یا به فرم هموزیگوس در زنان بروز کرده اند.

موزائیسیم

به حضور حداقل دو سری سلول متفاوت از لحاظ ژنتیکی در یک فرد یا یک بافت که از یک زیگوت واحد منشأ گرفته اند «موزائیسیم» گفته می شود. قبلاً با موزائیسیم به علت غیرفعال شدن اتفاقی یکی از کروموزوم های در زنان آشنا شدیم. به طور کلی تر، جهش های برخاسته از سلول های منفرد چه در دوره قبل از تولد و چه بعد از آن می توانند منجر به شکل گیری کولون هایی از سلول ها شوند که از سلول تخم (زیگوت) مبدا متفاوت هستند.

موزائیسیم برای جهش های تک ژنی چه در سلول های سوماتیک و چه سلول های زاینده قابل تعریف است.

موزائیسیم سوماتیکی (پیکری)

جهشی که در حین رشد جنینی رخ می دهد. برای مثال گاهی مواقع NF۱ فقط قسمتی از بدن را مبتلا می کند که در این موارد، بیمار دارای والدین طبیعی است علت NF۱ قطعه ای جهش در یک سلول اجدادی سوماتیک در قطعه مبتلا می باشد.

1. Isodisomy

2. Hetrodisomy



GBS ژنتیک

پرسش‌های فصل ۴

(ب) انتقال بیماری از والدین سالم
(ج) انتقال بیماری از یکی از والد مبتلا
(د) انتقال از پدر به پسر

۹- در ارتباط با الگوهای وراثت در انسان، گزینه درست کدام است؟ (پزشکی شهریور ۹۵)
(الف) در الگوی مغلوب وابسته به X، افراد مذکور مبتلا، در مقایسه با پسران خون، ناهنجاری را بیشتر به دختران خود انتقال می‌دهند.
(ب) در وراثت دوژنی، یک ناهنجاری از اثرات کاهشی جهش‌های هتروزیگوس در دو جایگاه ژنی متفاوت ناشی می‌شود.
(ج) در وراثت غالب اتوزومی، مذکرها و مؤنث‌ها با نسبت‌های متفاوت مبتلا می‌شوند.
(د) در الگوی غالب وابسته به X، مؤنث‌ها با شدت کمتری نسبت به مذکرها مبتلا می‌شوند.

۱۰- شجره‌نامه مقابل بیانگر چه الگوی وراثتی است؟ (ژنتیک اسفند ۹۵)
(الف) میتوکندریایی (ب) اتوزومی غالب
(ج) اتوزومی مغلوب (د) وابسته به X

۱۱- بیماری‌های هانتینگتون (HD)، فیبروز کیستی (CF) و دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) به ترتیب دارای چه الگوی وراثتی هستند؟ (ژنتیک اسفند ۹۵)
(الف) اتوزومی مغلوب، اتوزومی غالب، وابسته به X
(ب) اتوزومی غالب، اتوزومی مغلوب، وابسته به X
(ج) اتوزومی مغلوب، وابسته به X، اتوزومی غالب
(د) اتوزومی غالب، وابسته به X، اتوزومی مغلوب

۱۲- در ارتباط با الگوهای وراثت «ساده مندلی» گزینه درست کدام است؟ (پزشکی شهریور ۹۶)
(الف) در ناهنجاری‌های غالب اتوزومی، رخداد چنداثری (Pliotropy) دیده نمی‌شود.
(ب) در ناهنجاری‌های غالب اتوزومی، یک فرد مبتلا معمولاً دارای یک والد مبتلاست.
(ج) هم‌غالب، برای دو صفت آلی که هر دو در حالت هوموزیگوس بیان شوند، به کار می‌رود.
(د) آکندروپلازی (Achonodroplasia) با الگوی مغلوب اتوزومی به ارث می‌رسد.

۱۳- خانواده‌ای را در نظر بگیرید که در آن دو فرزند مبتلا به یک بیماری ژنتیکی با الگوی توارثی اتوزومال غالب / والدینی که در بررسی‌های بالینی هیچ‌یک از علائم و نشانه‌های آن بیماری را بروز نداده‌اند، متولد شده‌اند. کدامیک از دلایل زیر برای توجیه این مشاهده محتمل‌تر است؟ (اسفند ۹۶ از کتاب جامع سوالات)

۱- شجره‌نامه مقابل نحوه توارث کدامیک از بیماری‌های زیر را نشان می‌دهد؟ (پزشکی شهریور ۹۲)
(الف) Albinism
(ب) Oculocutaneous albinism
(ج) Huntington
(د) Becker Muscular dystrophy

۲- کدامیک از بیماری‌های زیر الگوی توارث شجره‌نامه زیر را نشان می‌دهد؟ (پزشکی شهریور ۹۲)
(الف) Rett syndrome
(ب) Becker's muscular dystrophy
(ج) Cystic fibrosis
(د) MELAS syndrome

۳- در کدامیک از موارد زیر، اختلال میوز با منشأ پدری بیشتر از منشأ مادری است؟ (پزشکی شهریور ۹۳)
(الف) سندرم کلاین فیلتر (ب) سندرم ترنر
(ج) سندرم پاتو (د) سندرم ادوارد

۴- توارث شجره‌نامه زیر، با کدام گزینه زیر صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۹۳)
(الف) میتوکندریال (ب) اتوزومال مغلوب
(ج) X-linked مغلوب (د) وابسته به Y

۵- مهم‌ترین عوامل ژنتیکی ایجادکننده بیماری‌های مادرزادی کدامند؟ (پزشکی شهریور ۹۴)
(الف) تراژوژنیک (ب) تک‌ژنی
(ج) کروموزومی (د) چندعاملی

۶- کاریوتایپ فرزند اول بیمار خانواده‌ای مبتلا به سندرم داون به صورت $XY, t(21q, 21q)$ ، ۴۶ است. در صورت وجود جابه‌جایی در مادر چند درصد احتمال دارد که فرزندان دیگر این خانواده مبتلا به سندرم داون بشوند؟ (پزشکی اسفند ۹۴)
(الف) ۲۵ (ب) ۵۰ (ج) ۱۰۰ (د) ۰

۷- احتمال ناقل بودن فرد ۲-IV در شجره‌نامه ذیل کدامیک از گزینه‌های ذیل است؟ (پزشکی اسفند ۹۴)
(الف) ۵۰٪ (ب) ۲۵٪
(ج) ۶۶٪ (د) ۳۳٪

۸- کدامیک از مشخصه‌های مهم الگوی وراثتی اتوزومال غالب است؟ (پزشکی شهریور ۹۶)
(الف) هم‌خوانی والدین



الگوهای توارث تک ژنی

فصل ۴

(د) در ناهنجاری‌های غالب اتوزومی، یک فرد مبتلا معمولاً دارای یک والد مبتلاست.

۱۵- در صورتی که شیوع یک اختلال اتوزومی مغلوب که تعادل هاردی-واینبرگ را نشان می‌دهد یک متر در ۶۴۰۰ باشد، فراوانی ناقلین این اختلال چه میزان است؟ (پزشکی شهریور ۹۷)

(ب) $1 \text{ in } 160$

(د) $1 \text{ in } 40$

۱۶- نحوه توارث گروه‌های خونی به چه صورت است؟ (پزشکی شهریور ۹۷)

(ب) Dominant

(د) Co-dominant

(الف) X-linked

(ج) Recessive

(الف) موتاسیون جدید (New mutation)

(ب) عدم نفوذ بیماری (Non-penetrance)

(ج) بیان متنوع ژن (Variable expressivity)

(د) پدیده هم‌غالبی (Co-dominancy)

۱۴- در ارتباط با الگوهای وراثت «ساده مندلی» گزینه درست کدام است؟ (اسفند ۹۶ از کتاب جامع سؤالات)

(الف) آکندروپلازی (Achondroplasia) با الگوی مغلوب اتوزومی به ارث می‌رسد.

(ب) در ناهنجاری‌های غالب اتوزومی، رخداد چند اثری (Polytro-) دیده می‌شود.

(ج) هم‌غالبی، برای دو صفت آلی که هر دو در حالت هوموزیگوس بیان شوند، به کار می‌رود.

پاسخ‌نامه فصل ۴

الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۵	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۴	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۳	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> ۲	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱
الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> ۱۰	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۹	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۸	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۷	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۶
الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۵	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۴	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۳	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۲	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> ۱۱
الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۶				



جهش و چندشکلی

نکته

اکثر خطاهای رخ داده همانندسازی DNAs مانند جایگزینی باز اشتباه توسط آنزیمهای ترمیم DNA شناسایی شده و تصحیح می‌شوند ولی جهش‌های غیرمرتبط با همانندسازی DNA که به‌طور خودبه‌خودی یا در اثر موتاژن‌ها ایجاد می‌شوند، دائمی هستند.

انواع جهش در بیماری‌های ژنتیکی انسان (جایگزینی نوکلئوتیدی، درج‌شدگی و حذف‌شدگی)

۱) جایگزینی نوکلئوتیدی (جهش نقطه‌ای)
جایگزینی یک نوکلئوتید منفرد در توالی DNA می‌تواند رمز بازهای سه‌تایی را تغییر دهد و باعث جایگیری اسید آمینه‌ای در محل اسید آمینه دیگر شود. این جهش‌ها را «جهش‌های اشتباهی» نیز می‌گویند. جهشی که یک کدون خاتمه دهند، ایجاد کند می‌تواند باعث توقف زودرس شود. جهشی که یکی از ۳ کدون «ایست» را ایجاد کند جهش بی‌معنی نامیده می‌شود. mRNA حاصل یا بسیار ناپایدار بوده و یا در صورت پایداری نسبی در رسیدن به مرحله ترجمه، فراورده شاخه‌دار ترجمه معمولاً به حدی ناپایدار است که سریعاً داخل سلول تجزیه می‌شود.

موتاسیون سوماتیکی می‌تواند باعث بیماری یا سن شروع در بزرگسالی مثل سرطان شوند، اما نمی‌توانند به فرزندان منتقل گردند. یک جهش در بافت گنادی یا یک گامت می‌تواند به نسل‌های بعد منتقل شود مگر آنکه بر روی باروری یا بقا تا بزرگسالی اثر بگذارد.

توالی DNA هسته‌ای بین دو انسان حدود ۹۹/۹ درصد یکسان است و همان درصد کم تفاوت مسئول گوناگونی ژنتیکی در میان انسان‌ها است. برخی از تفاوت‌ها در توالی DNA تغییر فنوتیپی ایجاد نمی‌کنند ولی برخی دیگر باعث ایجاد بیماری می‌شوند.

جهش

به هر گونه تغییری در توالی نوکلئوتیدی یا آرایش DNA، جهش گفته می‌شود. می‌توان جهش‌ها را در ۳ گروه مورد بررسی قرار داد.

۱. جهش‌های ژنومی، مؤثر بر تعداد کروموزوم‌ها در سلول
 ۲. جهش‌های کروموزومی، اصلاح‌کننده ساختمان هریک از کروموزوم‌ها
 ۳. جهش‌های ژنی، اصلاح‌کننده هریک از ژن‌ها
- جهش‌های ژنومی تغییری در تعداد کروموزوم‌های دست‌نخورده، هستند که به علت خطاهایی در تفکیک کروموزوم‌ها در طی میوز یا میتوز به وجود می‌آیند. جهش‌های ژنومی، آنپلوئیدی کروموزومی ایجاد می‌کنند و شایع‌ترین جهش‌های انسانی هستند (برای مثال تریزومی ۲۱ در سندرم داون) جهش‌های کروموزومی، عدم تعادلی بخشی از یک کروموزوم مانند مضاعف‌شدگی‌ها، حذف‌شدگی‌ها و غیره هستند. جهش‌های ژنی، تغییر در توالی DNA هستند که در محدوده‌ای از یک نوکلئوتید تا هزاران جفت ژن تأثیر می‌گذارند.
- جهش‌های ژنی در اثر خطاهای ایجادشده در مسیر طبیعی همانندسازی DNA و یا جهش حاصل از ناتوانی در DNA صدمه‌دیده حاصل می‌شوند. برخی از این جهش‌ها خودبه‌خودی هستند درحالی‌که برخی دیگر در اثر عوامل فیزیکی یا شیمیایی به نام موتاژن‌ها ایجاد می‌شوند.



فصل ۵ | جهش و جهش‌نگاری

نکته

• جهش به علت درج‌شدگی بسیار نادرتر از حذف‌شدگی است.

یک علت مهم جهش در برخی اختلالات، حذف‌شدگی یا دوبرابری‌شدگی^۷ به علت پدیده نوترکیبی بین توالی‌های DNA مشابه یا یکسان است. همان‌طور که قبلاً گفته شد، برخی ژن‌ها، اعضا خانواده‌های چندژنی هستند. وقتی اعضا چنین خانواده‌ای در یک ناحیه از کروموزوم با اتصال سر به دم به صورت پشت سر هم قرار می‌گیرند، گاهی در تقسیم میوز یا میتوز، از امتداد صحیح خارج شده و از جفت شدن پرهیز می‌کنند و نوترکیبی رخ داده بین کروموزوم‌ها یا کروماتیدهایی که به طرز صحیح جفت نشده‌اند، منجر به حذف‌شدگی یا دوبرابری‌شدگی ژن می‌شود.

رده جدیدتری از جهش‌ها در اختلالاتی مانند بیماری **هانتینگتون** و **سندرم X شکننده**^۸ دیده شده است. در این بیماری‌ها یک تکرار سه‌نوکلئوتیدی ساده واقع در ناحیه رمزدار (هانتینگتون) و یا در یک ناحیه رونویسی شده اما ترجمه نشده از ژن (سندرم X شکننده) گسترش یافته و مانع بروز طبیعی ژن می‌شود. در حالت اول فراورده پروتئینی غیرطبیعی تولید می‌شود، در حالی که گسترش تکراری در بخش‌های رونویسی شده اما ترجمه نشده از یک ژن ممکن است مانع رونویسی یا پردازش mRNA شود.

نکته

به علت تفاوت‌هایی که از نظر تعداد و زمان تقسیم‌های میتوز و میوز بین دو جنس مؤنث و مذکر وجود دارد، فراوانی و انواع جهش در گامت‌های پدری و مادری متفاوت است. در تخمک‌گذاری هر تخمک هاپلوئید محصول حدود ۲۲ میتوز در پی زندگی جنینی است که پس از آن وارد میوز I شده و در این مرحله سال‌ها باقی می‌ماند. سرانجام میوز I در زمان تخمک‌گذاری کامل می‌شود هرچه تخمک زمان طولانی‌تری را در میوز I سپری کند، احتمال خطا در زمان تکمیل میوز I بیشتر می‌شود. به همین علت است که عدم انفصال میوزی (Nondisjunction) که منجر به تریزومی در کروموزوم‌های ۱۳، ۱۸ و ۲۱ می‌شود، بیشتر در سلول‌های زایای مادری رخ می‌دهد و با افزایش سن مادر احتمال این خطاها بیشتر می‌شود.

از طرفی چون DNA موجود در اسپرم چرخه‌های همانندسازی بیشتری نسبت به تخمک طی کرده است، می‌توان انتظار داشت

جهش‌ها می‌توانند بر توالی پلی‌پپتیدی یک پروتئین گذشته اثر بگذارند که آنها را می‌توان به دو دسته مترادف^۱ و نامترادف^۲ تقسیم کرد.

جهش خاموش یا مترادف: اگر جهش محصول پلی‌پپتیدی

یک ژن را تغییر ندهد جهش مترادف یا خاموش نامیده می‌شود.

جهش نامترادف: اگر جهش منجر به تغییر یک پلی‌پپتید

شود، جهش نامترادف است. فراوانی این جهش نسبت به جهش مترادف کمتر است.

نقاط داغ^۳ جهش

جایگزینی یک پورین در محل پورین دیگر (A G) یا یک پیریمیدین در محل پیریمیدین دیگر (T C) انتقال^۴ نامیده می‌شود. در مقابل جایگزینی یک پورین در محل یک پیریمیدین یا برعکس را **انتقال متقاطع**^۵ می‌نامند. اگر جایگزینی نوکلئوتید پدیده‌ای تصادفی بود، باید فراوانی اتصال متقاطع دو برابر انتقال می‌بود؛ چون به ازاء هر باز، دو حالت انتقال متقاطع ولی فقط یک حالت انتقال وجود دارد؛ اما در عمل فراوانی انتقال بیش از حد انتظار است. دیده شده است که این فراوانی بالا به علت این است که عمده‌ترین فرم تغییر DNA در ژنوم انسان، میتلاسیون سیتوزین و در نتیجه ایجاد ۵-متیل سیتوزین است؛ مخصوصاً وقتی که درست ۵' نسبت به یک باز گوانین واقع شده باشد. خودبه‌خود ۵-متیل سیتوزین به تیمیدین باعث ترانزیسیون‌های C T یا G A می‌شود، (بسته به این که در کدام رشته DNA، ۵-متیل سیتوزین جهش‌یافته باشد) بیش از ۳۰ درصد تمام جایگزینی‌های تک‌نوکلئوتیدی از این نوع هستند. از این رو دی‌نوکلئوتید CG، نمایانگر یک «نقطه داغ» حقیقی برای جهش در ژنوم انسان است.

حذف‌شدگی‌ها و درج‌شدگی‌ها

برخی از حذف‌شدگی‌ها و درج‌شدگی‌ها تنها بر تعداد کمی از جفت بازها تأثیر می‌گذارند، اگر تعداد بازهای درگیر مضربی از عدد ۳ نباشد چهارچوب خواندن از محل جهش به بعد تغییر می‌کند. این جهش‌ها را، «جهش‌های چهارچوبی»^۶ می‌نامند، اما اگر درج یا حذف مضربی از ۳ باشد تنها اسید آمینه مربوطه در فراورده ژنی ترجمه شده حذف یا درج می‌شود.

1. Synonymous
2. non-Synonymous
3. Hotspots
4. Transition
5. Transversion
6. Frameshift Mutations

7. Duplication

8. Fragile X Syndrome



GBS ژنتیک

باشند «چندشکلی ژنتیکی» گفته می‌شود. در مقابل آللهایی با فراوانی کمتر از ۱ درصد را طبق قرارداد "انواع Y نادر" می‌نامند.

نکته

- بیشتر (ولی نه همه) جهش‌های منجر به بیماری ژنتیکی جزء انواع نادر هستند.

گروه‌های خونی مثالی برای چندشکلی ژنتیکی است. لاندشتاینر^۶ گروه خونی افراد را برحسب وجود آنتی‌ژن A و B روی سطح گلبول قرمز در چهار گروه تقسیم‌بندی کرد. (A, B, O, AB) افراد نوع A دارای آنتی‌ژن A، نوع B دارای آنتی‌ژن B، نوع AB واجد هر دو آنتی‌ژن A و B و نوع O فاقد هر دو آنتی‌ژن‌اند. زمانی که گلبول قرمز فاقد آنتی‌ژن A باشد، سرم حاوی آنتی A و در صورت فقدان آنتی‌ژن B، سرم، حاوی آنتی B خواهد بود گروه‌های خونی ABO توسط لوکوسی روی کروموزوم ۹ تعیین می‌شوند. آنتی‌ژن‌های A و B با اضافه شدن گروه‌هایی بر روی یک پروتئین سطحی RBC ها به نام آنتی‌ژن H ایجاد می‌شوند.

آل A نوعی گلیکوزیل ترانسفراز را کد کرده و D-گالاکتوز را به پروتئین H اضافه می‌کند. آل A، N-استیل گالاکتوز آمین را به ماده پیش‌ساز اضافه کرد. آنتی‌ژن A را به وجود می‌آورد. آل O محصولی را کد می‌کند که فاقد فعالیت ترانسفراز بوده و هرگز به‌طور قابل تشخیصی بر ماده H تأثیر نمی‌گذارد. تفاوت در یک توالی چهار نوکلئوتیدی بین آل‌های A و B منجر به تغییرات آمینواسیدی شده و اختصاصیت گلیکوزیل ترانسفراز کدشده توسط ژن ABO را تغییر می‌دهد. آل O دارای حذف‌شدگی یک جفت باز منفرد در ناحیه کدکننده ژن ABO است که باعث تغییر چهارجوب خواندن و از بین رفتن فعالیت ترانسفراز در افراد با گروه خونی O می‌شود.

سیستم Rh: هم‌رده سیستم ABO بوده نقش مهمی در **بیماری همولیتیک نوزادان** (HDN) و در ناسازگاری‌های انتقال خون دارد در فنوتیپ RH مثبت، آنتی‌ژن RH-D توسط ژنی روی کروموزوم یک بر روی RBC بروز می‌کند. فنوتیپ RH منفی در اثر هوموزیگوت بودن برای آل غیرفعال از ژن RH-D ایجاد می‌شود.

بیماری همولیتیک نوزادان: زمانی که خانم باردار RH منفی حامل یک جنین RH مثبت باشد، با عبور مقادیر کم خون جنین از سد جفتی به بدن مادر آنتی‌بادی‌های ضد RH سنتز شده و به گردش خون جنین برمی‌گردد. این آنتی‌بادی با لیز گلبول‌های قرمز موجب "بیماری همولیتیک نوزاد" می‌شود.

6. Landsteiner

که جهش‌های برخاسته از خطاهای همانندسازی بیشتر از منشأ پدری باشند و به‌علاوه هرچه مرد، مسن‌تر باشد، به‌علت چرخه‌های همانندسازی بیشتری که قبل از میوز رخ داده است، فراوانی جهش‌های جدید با منشأ پدری بیشتر باشد. در واقع بیشتر بودن جهش‌های ژنی با منشأ پدری در برخی اختلالات مثل نوروفیبروز ماتوز، آکندروپلازی و هموفیلی B دیده شده است ولی در سایر بیماری‌ها چنین الگوی وجود ندارد علت تفاوتی که از این نظر بین بیماری‌های مختلف وجود دارد مشخص نیست.

اکثر جهش‌ها در سلول‌های پیکری رخ می‌دهند و لذا قابل توارث نیستند اما ممکن است به سرطان منجر شوند. جهش‌های کروموزومی مانند جابه‌جایی‌ها و وارونه‌شدگی‌ها مسئول بسیاری از لوسمی‌ها و لنفوم‌های بدخیم هستند.

در برخی موارد از دست رفتن عملکرد پروتئین‌های لازم برای همانندسازی یا ترمیم طبیعی DNA منجر به بروز اختلالات اتوزومی مغلوب مانند گزودرما پیگمنتوزوم^۱، آتاکسی تلانژکتازی^۲، کم‌خونی فانکونی^۳، سندرم بلوم^۴ می‌شود که بیمار را مستعد انواع بیماری می‌کند.

اثرات عملکردی جهش‌ها بر پروتئین

جهش‌ها اثرات فنوتیپی خود را به یکی از دو روش فقدان عملکرد یا افزایش عملکرد اعمال می‌کنند.

جهش‌های فقدان عملکرد، باعث کاهش فعالیت یا فقدان کامل محصول ژنی می‌شوند. در حالت اول که باعث کاهش فعالیت یا پایداری محصول ژن می‌شود، به‌عنوان هیپومورف شناخته می‌شود، حالت دوم به‌عنوان آل صفر (nulL) یا آمورف (بی‌خاصیت) نامیده می‌شود.

عدم کفایت هاپلوئیدی^۵: در جهش‌های فقدان عملکرد که در حالت هتروزیگوت نیمی از مقادیر طبیعی محصول ژنی باعث ایجاد اثرات فنوتیپی می‌شود، جهش‌های عدم کفایت هاپلوئیدی نامیده می‌شود.

جهش‌های کسب عملکرد یا افزایش عملکرد: باعث افزایش سطح بیان ژن یا ایجاد عملکرد جدیدی برای محصول ژنی می‌شوند.

چندشکلی ژنتیکی

به‌حالتی که آل‌ها دارای فراوانی بیش از ۱ درصد در جمعیت عمومی

1. Xeroderma Pigmentosum
2. Ataxia Telangiectasia
3. Fanconi Anemia
4. Bloom Syndrome
5. Haplo-Insufficiency



فصل ۵ | جهش و جندشگی

پرسش‌های فصل ۵

۱- در رابطه با جهش ژنی کدام جمله صحیح است؟
(پزشکی شهریور ۹۲)

الف) شکل Transversion بیشتر از شکل Transition رخ می‌دهد.

ب) دی‌نوکلئوتید CPG در ژنوم نقاط داغ جهش نامگذاری شده‌اند.
ج) تکراری‌های سه‌تایی بیشتر از طول خاص به‌طور پایدار طی تقسیمات میوز منتقل می‌شوند.

د) اگر حذف‌های توالی‌کننده مضربی از ۳ باشد چارچوب خواندن تغییر می‌کند.

۲- جهشی که در آن یک ژن جهش‌یافته در حالت هتروزیگوس، فعالیت پروتئین یا عملکرد خود را از دست می‌دهد چه نام دارد؟ (پزشکی اسفند ۹۲)

الف) Non-synonymus (ب) Haploinsufficiency
ج) Negative- dominant (د) Negative-recessives

۳- فراوان‌ترین جهش گزارش شده در ژنوم انسان کدام است؟ (پزشکی اسفند ۹۲)

الف) Small deletion (ب) Gross insertion
ج) Repeat variations (د) Missense or nonsense

۴- فراوان‌ترین نوع جهش در انسان از کدام نوع زیر است؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) پیرایش (ب) بدمعنی
ج) حذف یا درج‌های کوچک (د) تنظیم

۵- جهش ژنی که طی آن یک ژن جهش‌یافته در حالت هتروزیگوس، فعالیت پروتئین یا کارکرد خود را از دست می‌دهد، چه نام دارد؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) Non-Synonymous (ب) منفی - غالب
ج) Dynamic (د) Indels

۶- موتاسیون در کدام یک از ژن‌های زیر می‌تواند باعث سرطان پروستات شود؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) BRCA1 (ب) PSA
ج) Rb1 (د) SMAD4

۷- کدام مورد زیر درباره جهش‌های ژنی، درست است؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) جایگزینی یک باز پورین با یک باز پیریمیدین (یا برعکس)، Transition نامیده می‌شود.

ب) یک جهش حذفی مستلزم حذف حدود ۵ تا ۱۰ نوکلئوتید است، اکثریت بالایی از جهش‌ها توسط خطاهایی در همانندسازی و

ترمیم DNA به شکل خودبه‌خودی رخ می‌دهند.

د) چنانچه یک جهش به تغییری در پلی‌پپتید کد شده منجر شود، جهش Synonymous خوانده می‌شود.

۸- ویژگی‌های بالینی در کدام دسته از ناهنجاری‌های ژنتیکی می‌توانند از فردی به فرد دیگر، حتی در یک خانواده، گوناگونی چشم‌گیر نشان دهند؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) Mitochondrial

ب) Autosomal Dominant

ج) Chromosomal

د) Multifactorial

۹- جهشی که به کاهش فعالیت یا کاهش پایداری ژنی منجر شود چه نام دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) Haploinsufficiency (ب) Hypomorph

ج) Amorph (د) Exon Skipping

۱۰- در خصوص ژن TP53 کدام گزینه درست است؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) یک پروموتور است و اثر ساپرس توموری دارد.

ب) یک TF (فاکتور رونویسی) است و در افزایش آپوپتوز نقش دارد.
ج) یک انکوژن است که باعث سارکوما می‌شود.

د) جهش در آن باعث تغییر چرخه سلولی از فاز S به G1 می‌گردد.
۱۱- کدام مورد زیر درباره جهش‌های ژنی، درست است؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) جایگزینی یک باز پورین با یک باز پیریمیدین (یا برعکس)، Transition نامیده می‌شود.

ب) یک جهش حذفی مستلزم حذف حدود ۵ تا ۱۰ نوکلئوتید است.
ج) اکثریت بالایی از جهش‌ها توسط خطاهایی در همانندسازی و ترمیم DNA به شکل خودبه‌خودی رخ می‌دهند.

د) چنانچه یک جهش به تغییری در پلی‌پپتید کد شده منجر شود، جهش Synonymous خوانده می‌شود.

۱۲- در مورد ایجاد تنوع در آنتی‌بادی‌ها و TCRها کدام مورد صحیح است؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) مکانیسم‌های ایجاد تنوع در هر مورد کاملاً یکسان است.

ب) سوماتیک هیپر موتاسیون فقط در مورد آنتی‌بادی‌ها اتفاق می‌افتد.

ج) نوترکیبی سوماتیک فقط در مورد TCRها اتفاق می‌افتد.
د) زنجیره‌های α و β در ایمونوگلوبولین‌ها باعث ایجاد تنوع می‌شود.

۱۳- در برخی افراد هتروزیگوت دارای جهش‌هایی که منجر به نقص‌های اتوزومی غالب می‌شوند ممکن است



GBS ژنتیک

(Nonsense) ج) جابه‌جایی نوکلئوتید از نوع بی معنی
 (Frameshift) د) حذف نوکلئوتید از ناحیه کدکننده ژن از نوع
 ۱۶- در خصوص پدیده Anticipation، کدام گزینه صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۹۵)
 الف) در نژادهای خاصی اتفاق می‌افتد.
 ب) بیماری در نسل بعدی، از نظر علائم و زمان تخفیف می‌یابد.
 ج) با جهش‌های دینامیک مرتبط است.
 د) در بیماری دیستروفی عضلانی دوشن ویکر دیده می‌شود.
 ۱۷- در خصوص انکوژن‌ها کدام گزینه صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۹۵)
 الف) جهش‌های از نوع loss of function است.
 ب) جهش شایع از نوع حذف است.
 ج) کروموزوم فیلادلفیا از نوع double minute است.
 د) جهش در خانواده RAS بیشتر منجر به تومورهای solid می‌شود.
 ۱۸- برای تشخیص ناهنجاری‌های کروموزومی کدام تکنیک مؤثرتر است؟ (اسفند ۹۶ از کتاب جامع سؤالات)
 الف) MLPA-MS
 ب) CGH Array
 ج) Sequencing
 د) PCR Digital droplet

هیچ خصوصیت غیر طبیعی از نظر بالینی بروز نکند. این حالت را کدام یک از اصطلاحات زیر مطرح می‌کند؟ (پزشکی اسفند ۹۴)
 الف) پلیوتروپی (Pleiotropy)
 ب) هم‌بازی (Co-dominant)
 ج) بیان متنوع (Variable expressivity)
 د) عدم نفوذ (Non-Penetrance)
 ۱۴- در خصوص وراثت میتوکندریایی، کدام یک از گزینه‌های زیر درست است؟ (پزشکی اسفند ۹۴)
 الف) تشخیص قبل تولد با دانستن نوع جهش در سایر افراد فامیل به راحتی ممکن است.
 ب) اسپرم فاقد میتوکندری است.
 ج) زنجیره DNA، فاقد اینترون است.
 د) تعداد نسخه DNA میتوکندری در تمام سلول‌ها یکسان است.
 ۱۵- کدام یک از انواع جهش‌های زیر اثرات کمتری در عملکرد پروتئین دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۶)
 الف) جابه‌جایی نوکلئوتید از نوع silent یا synonymous
 ب) جابه‌جایی نوکلئوتید در ناحیه پرموتر ژن

پاسخ‌نامه فصل ۵

الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۵	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۴	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۲	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۲	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱
الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۰	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۹	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۸	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۷	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> ۶
الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۵	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۴	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۳	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۲	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۱
	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۸	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۷	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۶	



تفاوت‌های ژنتیکی در جمعیت

استفاده از «قانون هاردی - واینبرگ» می‌توان فراوانی ژنوتیپ‌ها از روی فراوانی آلل‌ها مورد محاسبه قرار داد.

اگر p فراوانی آلل A و q فراوانی آلل a در مخزن ژنی بوده و لقاح در جمعیت کاملاً تصادفی باشد، فراوانی سه ژنوتیپ AA ، Aa ، aa به صورت توزیع دوجمله‌ای $p^2 + 2pq + q^2 = (p+q)^2$ است. همچنین طبق قانون هاردی - واینبرگ در صورت ثابت ماندن فراوانی آلل p ، q ، فراوانی ژنوتیپی جمعیت ثابت و متعادل خواهد ماند (۱۰۰ درصد $p + q = 1$).

اگر جایگاهی سه آلل داشته باشد و فراوانی آنها p ، q ، r باشد توزیع ژنوتیپی را می‌توان از بسط سه جمله‌ای $(p+q+r)^2$ به دست آورد، به طور کلی فراوانی ژنوتیپی برای هر تعداد ناشناخته شده از آلل‌ها با فراوانی آللی $p_1 + p_2 + \dots + p_n$ می‌توان از بسط $(p_1 + p_2 + \dots + p_n)^2$ محاسبه کرد.

کاربرد عمده این قانون در مشاوره ژنتیکی برای اختلالات اتوزومی مغلوب است. مثلاً در بیماری فنیل کتونوری (PKU) فراوانی هوموزیگوت‌های مبتلا در جمعیت به علت برنامه‌های غربالگری نوزادان معلوم است ولی هتروزیگوت‌ها حاملین بی‌علامت هستند که از روی فنوتیپ تشخیص داده نمی‌شود. با استفاده از قانون هاردی - واینبرگ می‌توان تخمینی از فراوانی هتروزیگوت‌ها به دست آورد برای مثال فراوانی PKU در ایرلند ۱/۴۵۰۰ است. یعنی فراوانی حامل در جمعیت ایرلندی ۳ درصد می‌باشد.

در برآورد میزان فراوانی ژن‌ها و ژنوتیپ‌های وابسته به X باید به خاطر داشته باشیم که در مورد این صفات در ژنوتیپ مردان

ژنتیک جمعیت^۱ مطالعه توزیع ژن‌ها در جمعیت‌ها و چگونگی حفظ یا تغییر فراوانی ژن‌ها و ژنوتیپ‌ها است.

برای مثال ژن $CCR5$ نوعی گیرنده سیتوکینی سطح سلولی را کد می‌کند که به عنوان نقطه ورود برخی سویه‌های بیماری‌زای ویروس نقص ایمنی عمل می‌کند و منجر به سندرم نقص اکتسابی ایمنی^۲ (ایدز) می‌شود. نوعی حذف ۳۲ جفت بازی در این ژن، آلل $\Delta CCR5$ ایجاد می‌کند که پروتئینی فاقد عملکرد ناشی از جهش چهار جوبی و ختم زودرس رونویسی است. افراد هموزیگوت برای آلل $\Delta CCR5$ به عفونت HIV مقاومند. آلل نرمال و آلل جهش‌یافته به راحتی توسط آنالیز PCR از یکدیگر تشخیص داده می‌شوند.

در هر ژن براساس فراوانی ژنوتیپی مشاهده شده با شمارش آسان آلل‌ها می‌توانیم فراوانی آلل‌ها را مستقیماً تعیین کنیم اگر ۶۴۷ نفر دارای ژنوتیپ $CCR5/CCR5$ ، ۱۳۴ نفر $CCR5/\Delta CCR5$ ، ۷ نفر $\Delta CCR5/\Delta CCR5$ باشد، فراوانی آلل $CCR5$ برابر است با $0.906 = \frac{(2 \times 647) + (1 \times 134)}{788 \times 2}$ و از آنجا که مجموع فراوانی ۲ آلل باید برابر یک باشد.

$$\Delta CCR5 = 1 - 0.906 = 0.094$$

قانون هاردی - واینبرگ

در یک جمعیت می‌توان از نمونه‌ای از افراد جمعیت برای برآورد فراوانی نسبی دو آلل در کل جمعیت استفاده کرد. همچنین با

1. Population Genetics
2. Acquired Immunodeficiency Syndrome



GBS ژنتیک

دسته اختلالاتی شایع تر و دسته اختلالاتی با شیوع کمتر از کل گونه است (مانند بیماری تی ساکس در مردم یهودی اشکنازی نسبت به کل گونه) در نتیجه فراوانی آلل‌هایی خاص در بین گروه‌های جمعیتی مختلف متفاوت است.

۲- ازدواج دسته‌بندی شده یا ازدواج جور شده
افراد تمایل دارند همسرانی انتخاب کنند که از نظر مثلاً سطح هوش، رنگ پوست، استعداد ورزشی و غیره شبیه خود آنها هستند در این موارد ازدواج دسته‌بندی شده از نوع مثبت است. زمانی که خصوصیات مشترک بین زوجین به‌طور ژنتیکی تعیین شود اثر ژنتیکی کلی ازدواج دسته‌بندی شده مثبت، افزایش هوموزیگوت‌ها و کاهش هتروزیگوت‌ها خواهد بود است. در ازدواج دسته‌بندی شده مهم از نظر پزشکی تمایل به انتخاب همسرانی با مشکلات پزشکی مشابه مانند ناشنوایی یا نابینایی مادرزادی یا کوتولگی دیده می‌شود.

۳- هم‌خونی^۴

ازدواج هم‌خون یا خویشاوندی هوموزیگوت شدن از نظر آلل‌های ناشایع را مقدور می‌سازد. برخلاف بیماری‌های جمعیت طبقه‌بندی شده که هر زیرگروه آن ممکن است فراوانی بالایی از تعدادی از آلل‌ها داشته باشد بیماری‌های مغلوبی که در فرزندان والدین خویشاوند دیده می‌شود، ممکن است بسیار نادر و غیرمعمول باشد. چون ازدواج با هم‌خون امکان هوموزیگوت شدن آلل‌های ناشایع را فراهم می‌کند.

جهش و گزینش^۵

فراوانی یک آلل در یک جمعیت، نمایانگر تعادلی بین میزان پیدایش آلل‌های جهش‌یافته به‌علت جهش و آثار گزینش است. این که آیا آللی به نسل بعدی منتقل می‌شود یا خیر، بستگی به تندرستی تولیدمثلی (f) آن (c) دارد که به‌عنوان تعداد فرزندان افراد مبتلای زنده مانده تا سن تولیدمثل در مقایسه با یک گروه شاهد تعریف می‌شوند و اگر آللی جهش‌یافته دقیقاً همانند آلل طبیعی عمل کند F برابر یا یک است. اما اگر آللی سبب مرگ یا عقیمی شود، انتخاب کاملاً بر ضد آن عمل کرده و F برابر صفر می‌شود. یک پارامتر مرتبط ضریب گزینش (s) است که به معنای از دست دادن **تندرستی** بوده و به‌صورت f-F تعریف می‌شود. آلل‌های جهش‌یافته غالب آزادانه در معرض انتخاب هستند. اگر بیماری غالبی کشنده باشد، در صورت نفوذ کامل تمامی

تنها یک آلل وجود دارد ولی زنان با داشتن دو کروموزوم X دارای ژنوتیپی تابع توزیع دو جمله‌ای و دقیقاً همانند ژنوتیپ‌های اتوزومی هستند بنابراین مردان دوزنوتیپ ولی زنان ۳ ژنوتیپ دارند. در مورد صنعت کوررنگی قرمز - سبز که در اثر جهش در یک‌سری از ژن‌های کروموزوم X به وجود می‌آید، فراوانی عامل نرمال و آلل جهش‌یافته مستقیماً از بروز فنوتیپ مربوط به مردان به‌دست می‌آید.

عوامل برهم‌زننده تعادل هاردی - واینبرگ

برای برقرار بودن قانون هاردی - واینبرگ، جمعیت باید بزرگ باشد و لقاح به‌صورت تصادفی صورت گیرد؛ همچنین فراوانی آللی باید در طول زمان ثابت باقی بماند چون (۱) میزان جهش زیاد نیست (۲) سلول‌های جنسی افراد با تمام ژنوتیپ‌ها می‌توانند به‌طور تصادفی لقاح کنند و هیچ گزینش خاصی علیه ژنوتیپ خاصی وجود ندارد و (۳) مهاجرت از جمعیت‌های با فراوانی آللی بسیار متفاوت وجود ندارد.

تصادفی نبودن لقاح باعث انحراف وسیع از قانون می‌شود ولی تغییرات فراوانی آلل به‌علت جهش، گزینش یا مهاجرت، انحرافات جزئی‌تری ایجاد می‌کنند.

استثناهای آمیزش تصادفی

ازدواج تصادفی: به انتخاب همسر بدون توجه به ژنوتیپ او گفته می‌شود.

بررسی‌ها نشان داده‌اند که تعدادی از عوامل با دخالت در تصمیم‌گیری فرد در مورد ازدواج سبب غیرتصادفی شدن آمیزش می‌شوند: (۱) قشربندی، (۲) ازدواج دسته‌بندی شده^۲ و (۳) هم‌خونی^۳.

۱- قشربندی

جمعیت قشربندی شده، جمعیتی است که حاوی تعدادی زیرگروه بوده و این زیرگروه‌ها تا حد زیادی از نظر ژنتیکی در طی تکامل نوین، ثابت مانده باشد و انتخاب همسر محدود به اعضای یک زیرگروه خاص بوده که سبب فزونی هوموزیگوت‌ها و متعاقباً کمبود هتروزیگوت‌ها خواهد شد.

قشربندی هیچ اثری بر فراوانی بیماری‌های اتوزومی غالب ندارد و با افزایش تعداد کم خانم‌های هوموزیگوت برای آلل جهش‌یافته، صرفاً اثر جزئی بر فراوانی بیماری‌های وابسته به X خواهد داشت. در مقایسه زیرگروه‌ها از نظر فراوانی تعدادی از ژن‌های بیماری اتوزومی مغلوب با یکدیگر متفاوت خواهند بود. هر زیرگروه دارای

1. Stratification
2. Assortative Mating
3. Consanguinity



فصل ۶ | تفاوت‌های ژنتیکی در جمعیت

گلوبول‌های قرمزی دارند که برای عامل مولد مالاریا قابل اقامت نیست، اما تحت شرایط طبیعی نیز داسی نمی‌شود. دو آلل A (طبیعی) و S (جهش‌یافته) را در نظر بگیرید که سه ژنوتیپ ایجاد می‌کنند: AA (طبیعی)، AS (حاملین هتروزیگوت) و SS (بیماری سلول داسی) در نمونه‌ای شامل ۱۲۳۸۷ نفر از جمعیت بالغ غرب آفریقا.

نکته

- حالتی که در آن نیروهای گزینش هم در جهت حفظ یک آلل مضر و نیز حذف آن از مخزن ژنی عمل می‌کنند «چندشکلی متعادل» (Balanced Polymor Phism) نامیده می‌شود.

تصور می‌شود که چند آلل مضر دیگر از جمله ژن‌های مربوط به هموگلوبین C، تالاسمی‌ها و کمبود گلوکز فسفات دهیدروژناز و نیز آلل FY خوش‌خیم سیستم گروه خونی دافی^۱ نیز به علت اثر محافظتی در برابر مالاریا در فراوانی‌های زیاد فعلی در برخی جمعیت‌ها حفظ شوند.

رانش ژنتیکی

یک علت دیگر فراوانی بالای آلل‌ها بیماری‌های ضخیم در یک جمعیت پدیده‌ای به نام رانش ژنتیکی است. رانش ژنتیکی نوسان در فراوانی آلل‌ها به آلل تصادفی در یک جمعیت کوچک است. در جمعیت‌های بزرگ، عوامل تصادفی نمی‌توانند اثرات بزرگ ایجاد کنند و لی در جمعیت کوچک فراوانی‌های آللی از نسلی به نسلی دیگر در اثر شانس و تصادف در نوسان است.

نوسان در فراوانی آلل‌ها به علت اثر احتمال بر مخزن ژنی کوچک را «رانش ژنتیکی» گویند. اگر جمعیت کوچک باشد عوامل تصادفی مانند افزایش باروری و یا بقای فرد حامل جهش یا هر دو عامل ممکن است باعث افزایش فراوانی آلل به دلایلی که هیچ ارتباطی با خود جهش ندارند شوند. و فراوانی آلل‌ها از نسلی به نسل دیگر کم و زیاد شود.

یکی از اشکال رانش ژنتیکی اثر مؤسس است. اگر یکی از بنیانگذاران اولیه گروه جدید اتفاقاً حامل آلل در گروه نسبتاً نادر باشد، فراوانی آن آلل به مراتب بیشتر از فراوانی آن در گروه بزرگ‌تر خواهد بود. برای مثال در آفریقای جنوبی جمعیتی که توسط ۳۰ زوج اولیه هلندی بنیانگذاری شد، یکی از مهاجران اولیه ژن مربوط به پورفیری رنگارنگ^۲ که نوعی اختلال اتوزومی غالب یا تظاهر نسبتاً دیررس است را وارد جمعیت اولیه کرد. در حال

هتروزیگوت‌ها نیز در معرض گزینش قرار گرفته و تمام آلل‌های مسئول اختلال در یک نسل منفرد برداشته می‌شود. اگر بیماری غالبی مضر اما غیرکشنده باشد افراد مبتلا ممکن است تولیدمثل کنند اما تعداد فرزند کمتری نسبت به حد متوسط فرزندان جامعه خواهد داشت (f کاهش یافته است).

میزان جهش در هر نسل در یک جایگاه ژنی بیماری باید در حد کافی برای توجیه درصد آلل‌های جهش‌یافته از دست رفته به علت گزینش در هر نسل باشد. بنابراین میزان جهش (N) باید برابر حاصل ضرب ضریب گزینش (s) در فراوانی آللی (q) باشد. جهش و گزینش به صورت دو نیروی متضاد در جهت حفظ تعادل در فراوانی آللی عمل می‌کنند. بنابراین اگر تندرستی f افراد مبتلا به ناگهان بهتر شود بروز بیماری در جامعه افزایش می‌یابد و به تعادلی جدید می‌رسد.

گزینش بر علیه جهش‌های اتوزومی مغلوب مضر در مقایسه با گزینش بر علیه جهش‌های غالب، اثر به مراتب کمتری بر فراوانی آلل جهش‌یافته در جمعیت دارد. حتی اگر برای افراد هموزیگوت $F=0$ باشد به دلیل f طبیعی افراد هتروزیگوت آلل‌ها در جامعه حفظ می‌شوند. به بیان دیگر آلل‌ها در هتروزیگوت‌ها مخفی شده و از اثرات گزینش مصون می‌مانند.

در مورد جهش‌های وابسته به X مغلوب، گزینش در مردان همی‌زیگوت رخ می‌دهد نه در زنان هتروزیگوت (تنها در درصد کمی از زنان هتروزیگوت f کاهش یافته است). در اختلالات وابسته به X وخیم از نظر بالینی مانند دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) که انتخاب صرفاً بر علیه افراد همی‌زیگوت (۱/۳) آلل‌های جهش‌یافته مؤثر است. تنها ژن‌های موجود در زنان حامل به نسل بعدی منتقل می‌شوند. وقتی $S=1$ باشد چنین بیماری‌هایی را وابسته به X کشنده ژنتیکی می‌نامند و یک‌سوم تنها نسخه‌های چنین جهشی در هر نسل از بین می‌روند. در نتیجه ۱/۳ تمام افرادی که دچار چنین اختلالات کشنده وابسته به X هستند، حامل جهش جدیداند اما در اختلالات کم شدت‌تر مانند هموفیلی A، میزان جهش‌های جدید کمتر از ۱/۳ است.

گزینش هتروزیگوت‌ها (برتری هتروزیگوت‌ها)

در برخی شرایط محیطی، افراد هتروزیگوت برای بعضی از بیماری‌ها f بیشتری نسبت به هر دو نوع ژنوتیپ هموزیگوت نشان می‌دهند که این حالت را برتری هتروزیگوتی می‌نامند. برای مثال مقاومت مالاریا در افراد هتروزیگوت برای جهش کم‌خونی داسی شکل سبب افزایش فراوانی آلل کم‌خونی داسی شکل در نواحی غرب آفریقا شده است (فراوانی ۰/۱۵). زیرا هتروزیگوت‌ها به عامل مالاریا مقاوم‌اند. افراد هتروزیگوت برای کم‌خونی داسی شکل،

1. Duffy

2. Varigut Porphria - VP



GBS ژنتیک

نقشه برداری فیزیکی ژن های انسانی

ژنتیک سلول های پیکری

فیبروبلاست ها که معمولاً از بیوپسی های پوستی کوچک به دست آمده و کشت داده می شوند از مفیدترین انواع سلول برای مطالعات ژنتیک سلول های پیکری هستند. این سلول ها چسبیده به سطوح پلاستیکی یا شیشه ای، ۳۰ تا ۱۰۰ نسل تقسیم می شوند تا این که قدرت تقسیم سلولی بیشتر را از دست می دهند (پیری). امروزه از ویروس اِپِستن - بار برای تبدیل لنفوسیت های خون محیطی به رده های سلولی شبه لنفوبلاستی فناناپذیر استفاده می شود؛ زیرا تهیه نمونه های خونی نسبتاً آسان است و روند تغییر شکل سریع و کارآمد می باشد. رده های تغییر شکل یافته پیر نمی شوند.

نقشه برداری به وسیله انتقال کروموزومی

در این روش با انتقال کامل یا انتقال قطعه ای از کروموزوم های یک سلول دهنده به یک سلول پذیرنده می توان ژن های مختلف و آلل های آنها را در دودمان های سلولی مجزای سلولی جدا کرده. سپس با تعیین این که پس از انتقال کروموزوم ها یا قطعات کروموزومی خاص کدام ژن در یک سلول گیرنده وجود دارند، می توان جایگاه کروموزومی ژن های انتقال یافته را تعیین کرد. مخلوطی از سلول های پیکری انسان و جوندگان را به صورت تک لایه یا در یک سوسپانسیون رشد داده، در معرض ترکیبات ادغام کننده غشاهای پلاسمایی سلولی قرار داده، دو سلول روهم ادغام می شوند و یک سلول هیبرید منفرد ایجاد می کند. هیبرید سلول های والد جونده و انسان را «هتروکاریون»^۳ می گویند. بلافاصله پس از ادغام، هسته دو سلول، به صورت جدا از هم در یک سیتوپلاسم مشترک باقی می ماند.

نکته

- به هیبریدهای حاوی هسته های یک گونه، هوموکاریون گفته می شود. پس از آنکه یک هتروکاریون تحت میتوز و تقسیم سلولی قرار گرفت، محتوای دو هسته به هم آمیخته و یک هسته (هیبریت) منفرد را تشکیل می دهند. با تقسیم سلولی بیشتر این هیبریت های انسان / جونده تعداد متغیری از کروموزوم های انسانی را به طور تصادفی از دست می دهند.

به آلل ناشناخته ای، کروموزوم های جونده از بین نمی روند. در نتیجه این از دست رفتن تصادفی کروموزوم های انسانی، سلول های هیبریدی دختر مختلف، حاوی تعداد و ترکیبات متفاوتی از کروموزوم

حاضر بروز VP در آفریقای جنوبی ۱/۳۳۳ می باشد. VP، ناشی از کمبود آنزیم پروتوپورفیرینوژن اکسیداز است که در مسیر ساخت هم جای دارد، افراد هتروزیگوت بر اثر مصرف باربیتورات ها و عوامل دیگر دچار حساسیت به نور و علائم عصبی - احشایی می شوند. امروزه بروز VP در جنوب آفریقا تقریباً ۱ در ۳۳۳ است. میزان بروز VP در فنلاند حدود ۱ در ۱۰۰/۰۰۰ است.

جریان ژن (مهاجرت)

اگر آلل های جدید در نتیجه مهاجرت وارد یک جمعیت شوند، بعداً با ازدواج های بین افراد وارد شده و افراد آن جمعیت، فراوانی آلل های مربوطه تغییر خواهد کرد. این انتشار آهسته آلل ها در بین مرزهای نژادی و جغرافیایی به عنوان جریان ژنی^۱ شناخته می شود.

نکته

- واژه مهاجرت فقط به معنای گذر از مرزهای جغرافیایی در نظر گرفته نشده است؛ بلکه معنای کلی تری شامل: سدهای نژادی، قومی و غیره را در بر می گیرد.

فراوانی آلل DCCR5 از حدود ۱۰ درصد در اروپای غربی و روسیه به فقط چند درصد در خاورمیانه و شبه قاره هند کاهش می یابد. این آلل عملاً در آفریقا و خاور دور وجود ندارد که مطرح کننده برخاستن این جهش از سفیدپوستان و انتشار آن به داخل جمعیت های شرقی تر است.

نقشه برداری ژنی و پروژه ژنوم انسانی

داشتن نقشه کامل ژنی انسان به معنی دانستن جایگاه ۵۰۰۰۰ ژن روی ۲۴ کروموزوم (۲۲ کروموزوم اتوزومی + ۲ کروموزوم جنسی)، محل های آنها در ارتباط با یکدیگر و فواصل بین آنهاست. دو روش اساساً متفاوت برای جمع بندی نقشه های ژنی کروموزوم های انسان وجود دارد: نقشه برداری فیزیکی و نقشه برداری ژنتیکی. نقشه برداری فیزیکی با استفاده از سنجش هایی که نمایانگر فاصله فیزیکی بین ژن ها هستند، محل ژن ها را روی جایگاه های خاصی در طول کروموزوم تعیین می کند. اما نقشه برداری ژنتیکی از شیوه کاملاً متفاوتی به نام آنالیز پیوستگی^۲ برای تعیین فواصل بین ژن ها استفاده می کند، آنالیز پیوستگی بر پایه اندازه گیری احتمال باقی ماندن دو ژن در کنار یکدیگر (پیوسته ماندن) در طی میوز در گذار از یک نسل به نسل بعدی استوار است.

1. Gene Flow
2. Linkage Analysis



فصل ۶ | تفاوت‌های ژنتیکی در جمعیت

در هیبریدی حاوی یک نسخه حذف شده یا جابه‌جا شده از آن کروموزوم وجود نداشته باشد محل ژن را می‌توان به بخشی از کروموزوم غایب متناسب کرد.

نقشه‌برداری هیبرید اشعه^۱

با نقشه‌برداری هیبرید به‌وسیله اشعه می‌توان نقشه‌برداری ژنی را با قدرت تفکیک به مراتب بالاتر انجام داد در این روش هیبریدسازی از توانایی پرتو X در ایجاد شکست‌های دورشته‌ای در DNA استفاده می‌شود. با استفاده از پرتو X، کروموزوم انسانی را قطعه قطعه کرده سپس با سلول‌های یک جونده هیبرید می‌سازند. هیبریدهای حاوی قطعات کروموزومی انسان را می‌توان به کمک انتخاب در HAT از هم جدا کرد. هرچند دو ژن انسانی روی یک کروموزوم به هم نزدیک‌تر باشند، احتمال بروز شکستگی ناشی از اشعه X بین آنها کمتر است، در نتیجه از نظر فیزیکی در بسیاری از هیبریدها یکسان حفظ می‌شوند اما ژن‌هایی که نزدیک یکدیگر نیستند در هیبریدهای یکسان وجود ندارند. در نهایت با استفاده از نوعی تجزیه و تحلیل آماری با توجه به میزان همبستگی دو ژن در دودمان‌های هیبرید با اشعه می‌توان سنجشی از فاصله بین دو ژن به‌دست آورد.

نقشه‌برداری به‌وسیله مقدار ژن با استفاده از سلول‌های بیمار

شناسایی تفاوت‌های مقدار فراورده‌های ژنی یا خرد توالی‌های ژنی بین رده‌های سلولی فرد بیمار حاوی تعداد متفاوتی از نسخه‌های یک ژن خاص، اساس این رویکرد است. برای انتساب ژن‌ها به کروموزوم ۲۱ با استفاده از رده‌های سلولی به‌دست آمده از افراد مبتلا به سندرم داون تریزومی ۲۱ این روش اولین بار استفاده شد. امروزه یکی از مهم‌ترین کاربردهای این روش انتساب ژن‌های بیماری‌های وابسته به X به نواحی خاصی از کروموزوم X از طریق بررسی افراد مذکر دچار حذف‌شدگی‌های کروموزوم X قابل شناسایی بخشی از به روش سیتوژنتیک، است.

نقشه‌برداری ژنی به‌وسیله هیبریدسازی فلورسانس درجا^۲ (FISH)

روش‌هایی که تاکنون بحث شدند همگی غیرمستقیم بودند. با استفاده از شیوه هیبریدسازی درجا که شامل هیبرید کردن مستقیم کاوشگرهای نشان‌دار DNA (یا RNA) با کروموزوم‌های متافازی است، می‌توان محل ژن را مستقیماً مشاهده کرد. در این روش

انسانی هستند. سپس با استفاده از روش تعیین کاریوتیپ دودمان مستقل از سلول‌های هیبریدی را مجزا کرده و از نظر محتوای کروموزوم انسانی تجزیه تحلیل نمایند.

ادغام سلول‌های پیکری کارآمد نیست: اکثر سلول‌ها در کشت ادغام نمی‌شوند و در مورد آنهایی که ادغام می‌شوند، هیچ شیوه‌ای برای تضمین این‌که یک سلول انسان همیشه با یک سلول جونده و نه یک سلول انسانی دیگر ادغام شود وجود ندارد. از شرایط و فنون خاص کشت سلولی برای این بردن سلول‌های والد ادغام نشده و هیبریدهای مشتق از هوموکاریون‌های فاقد قدرت بقا و در عین حال، اجازه زنده ماندن و رشد هیبریدهای متشکل از هتروکاریون‌ها استفاده می‌شود، یکی از قدیمی‌ترین و رایج‌ترین آنها، استفاده از محیط حاوی هیپوگزانتین، آمینوپترین و تیمیدین است.

به یک مجموعه از کلون‌های هیبریدی مستقل پانل گفته می‌شود که برای نقشه‌برداری یک ژن یا قطعه DNA به یک کروموزوم خاص به کار می‌رود. این کار به راحتی با آزمایش هیبریدی‌های پانل از نظر وجود یا فقدان یک ژن خاص انجام می‌شود. نتایج با کروموزوم‌های انسانی باقی‌مانده در هر هیبرید مطابقت داده می‌شوند تا هم‌خوان بین وجود یک کروموزوم خاص و وجود یک ژن تعیین شود. برای مثال نشان داده شد که وجود یک ژن هگزوز آمینیداز A، که جهش آن باعث بیماری تائ - ساکس می‌شود، با وجود کروموزوم ۱۵ انسانی در یک پانل همبستگی دارد؛ به این ترتیب که تمام کلون‌های هیبریدی که کروموزوم ۱۵ را حذف می‌کنند حاوی ژن هگزوز آمینیداز A هستند و تمام کلون‌هایی که کروموزوم ۱۵ را از دست می‌دهند، فاقد هگزوز آمینیداز A هستند. این همبستگی کامل فقط در مورد کروموزوم ۱۵ (و نه هیچ کروموزوم دیگر) دیده می‌شود، بنابراین می‌توان وجود یک ژن انسانی را با اندازه‌گیری فعالیت بیوشیمیایی آن پایش کرد که اولاً آن ژن در هیبریدهای سلولی بیان شود ثانیاً فعالیت ژن انسانی از جونده قابل تمییز باشد. امروزه بیشتر از روش‌های DNA و شامل PCR و لکه‌گذاری ساتل که ژن انسانی را از جونده افتراق می‌دهند، استفاده می‌شود این نوع آنالیز همبستگی وریانلی از هیبریدهای سلول سوماتیک با اختصاصیت بینابینی امکان انتساب هزاران ژن به تک تک کروموزوم‌های انسانی را ایجاد کرده است. همچنین با جداسازی کروموزوم‌های انسانی با ساختار غیرطبیعی در هیبریدهای سلول‌های سوماتیک، می‌توان قدرت تفکیک را بالا برد. اگر ژن خاصی تنها در آن دسته از هیبریدهایی که کروموزوم حذف شده یا جابه‌جا شده دارند، موجود باشد، می‌توان محل ژن را در بخشی از کروموزوم حفظ‌شده در هیبریدها تعیین کرد. از طرف دیگر، اگر محل ژنی روی یک کروموزوم خاص معلوم باشد اما این ژن

1. Radiation Hybrid Mapping
2. FISH



GBS ژنتیک

آنالیز پیوستگی ژنتیکی

۱. اگر ژنوتیپ‌های نوترکیب و غیرنوترکیب به‌طور متوسط به نسبت‌های مساوی در فرزندان دیده شوند ۲ جایگاه ژنی به فاصله بسیار زیادی از هم روی یک کروموزوم قرار دارند.

۲. اگر دو جایگاه روی یک کروموزوم به حدی به یکدیگر نزدیک باشند که هرگز بین آنها تبادل متقاطع صورت نگیرد پیوستگی کامل وجود دارد.

۳. حالتی در بین این دو سر طیف است که در آن دو جایگاه ژنی به حد کافی از هم دورند و نوترکیبی بین آنها در بعضی از میوزها صورت می‌گیرد و نه در همه میوزها و چه فراوانی نوترکیبی کمتر باشد، دو جایگاه به یکدیگر نزدیک‌ترند. نماد رایج برای فراوانی نوترکیبی حرف یونانی q است. وقتی گفته می‌شود q، ۲۰ درصد است یعنی ۲۰ درصد میوزها نوترکیب می‌باشد.

فاصله ژنتیکی: فاصله ژنتیکی به وسیله واحد «سانتی مورگان»^۲ اندازه‌گیری می‌شود. هر سانتی مورگان به صورت فاصله ژنتیکی که به‌طور متوسط در یک درصد موارد نوترکیبی روی آن رخ می‌دهد، تعریف می‌شود. لذا هنگامی که فراوانی نوترکیبی ۲۰ درصد باشد می‌توان تخمین زد که این دو از نظر ژنتیکی تقریباً ۲۰ سانتی مورگان یا یکدیگر فاصله دارند.

آنالیز پیوستگی چندنقطه‌ای

به روش تعیین ترتیب سه جایگاه «آنالیز چندنقطه‌ای» گفته می‌شود. اصل این آنالیز تعیین ترتیب نشانگرها با به حداقل رساندن تعداد تبادلات متعدد آشکار است.

پروژه ژنوم انسانی

تلاشی بین‌المللی برای نقشه‌برداری و نهایتاً تعیین توالی تمام ۵۰۰۰۰ ژن تخمینی است. تأکید ابتدایی این پروژه بر ساخت نقشه‌های پیوستگی فیزیکی و ژنتیکی هر ۲۲ کروموزوم و نیز کروموزوم‌های جنسی و گردهم‌آوری مجموعه‌های هم‌پوشانی‌کننده کولون‌ها، که هر کروموزوم را از تلومر تا تلومر پوشش می‌دهد، در جهت تسهیل شناسایی و جداسازی و تعیین توالی کل ژنوم انسان بود. در مورد بسیاری از ژن‌های دخیل در بیماری‌های انسان از شیوه‌های نقشه‌برداری برای شناسایی بیماری قبل از علامت‌دار شدن بیماری و یا حتی پیش از تولد استفاده می‌شود.

DNA کروموزوم‌های متافازی با تغییر ماهیت قابل هیبرید شدن با کاوشگر شده سپس محل سیگنال هیبرید شدن و در نتیجه جایگاه ژنی که کاوشگر با آن هیبرید می‌شود را تعیین می‌کنند.

روش که از فیبرهای کروماتینی اینترفاز استفاده می‌کند، قدرت تفکیک بالاتر دارد. مارکرهای نزدیک به هم (به فاصله چندین صد باز) وقتی با رنگ‌های مختلف نشان‌دار شوند می‌توانند از هم تفکیک شده و به این شکل، ترتیب آنها نسبت به یکدیگر تعیین می‌شود. این روش، اطلاعات جزء به جزء در مورد ترتیب و فاصله بین هریک از ژن‌ها در مجاورت یک ژن بیماری‌زا را فراهم می‌سازد.

نقشه‌برداری ژن‌های انسانی با آنالیز پیوستگی

پیوستگی را می‌توان به صورت تمایل آل‌های نزدیک به هم بر روی یک کروموزوم در انتقال با یکدیگر به صورت یک واحد دست‌نخورده در طی میوز تعریف کرد. در این روش از مطالعات بر روی خانواده‌ها برای تعیین پیوستگی در ژن از یک نسل به نسل بعدی استفاده می‌شود.

آنالیز پیوستگی تنها شیوه‌ای است که نقشه‌برداری از ژن‌هایی را که صرفاً به صورت صفات فوتیپی قابل شناسایی هستند، مقدور می‌سازد. اکثریت ژن‌های زمینه‌ای بیماری‌های ژنتیکی نیز در این گروه قرار می‌گیرند زیرا نه اساس بیوشیمیایی و نه پایه مولکولی آنها روشن نشده است.

همان‌طور که گفته شد کروموزوم‌های همولوگ در میوز I جفت شده و در طول دوک میوزی ردیف می‌شوند. همولوگ‌های پدری و مادری با کراسینگ اور به تبادل قطعات همولوگ پرداخته و کروموزوم‌های جدید پدید می‌آورند. بنابراین کروموزوم‌های هر فرد هرگز با دو نسخه موجود در والدین یکسان نیستند.

با بررسی نوترکیبی همولوگ در میوز، می‌توانیم وقوع نوترکیبی در طول کروموزوم‌های همولوگ را تعیین کنیم. زمانی که تعداد ژنوتیپ‌های نوترکیب و غیرنوترکیب مساوی باشد، گفته می‌شود که این جایگاه‌ها غیر پیوسته‌اند، اما جایگاه‌های روی یک کروموزوم لزوماً پیوسته نیستند. ژن‌های واقع روی یک کروموزوم را سین‌تیک^۱ (به معنای روی یک نخ) می‌نامند. همواره به‌طور متوسط ۱ تا ۳ واقعه نوترکیبی در طول هر کروموزوم در میوز رخ می‌دهد. اگر دو جایگاه سین‌تیک روی یک کروموزوم آنقدر از هم دور باشند که در هر میوز حداقل یک تبادل متقاطع بین آنها صورت بگیرد، ژنوتیپ‌های نوترکیب و غیرنوترکیب به نسبت‌های مساوی در فرزندان روی خواهد داد و دو جایگاه ظاهراً غیروابسته به نظر می‌رسند، گویی که روی کروموزوم‌های مجزا قرار دارند.

2. Centimorgan-(CM)

1. Syntenic



اصول ژنتیک سلولی بالینی

شناسایی کروموزوم

سه روش رنگ آمیزی رایج می‌توانند کروموزوم‌های انسانی را از یکدیگر شناسایی کنند در آزمایشگاه‌های بالینی بیشتر از روش نواربندی G^۱ استفاده می‌شود. روش نواربندی Q^۲ نیز مانند نواربندی G، به‌خصوص برای شناسایی واریان‌های احتمالی کروموزومی مفید هستند. این واریان‌ها از نظر شکلی یا رنگ‌پذیری متفاوت هستند و ایجاد بیماری نمی‌کنند؛ بلکه صرفاً نشان‌دهنده تفاوت در مقدار یا نوع توالی‌های ماهواره‌ای در موقعیت خاصی از طول کروموزوم هستند به این نوع تغییرپذیری هترومورفیس گفته می‌شود. در تکنیک نواربندی R^۳، در اثر به‌کار بردن روش‌هایی مثل حرارت دادن قبل از رنگ‌آمیزی، رنگ‌پذیری نوارهای تیره و روشن برعکس روش‌های نواربندی G و Q نواربندی R مخصوصاً برای بررسی مناطقی که در روش‌های قبلی خوب رنگ نگرفته‌اند به‌کار می‌رود و در برخی آزمایشگاه‌های اروپا، روش استاندارد محسوب می‌شود. در سیستم بین‌المللی طبقه‌بندی کروموزومی الگوی نوارها روی هر کروموزوم در هر بازو از سانترومر به طرف تلومر شمارگذاری می‌شود.

در تکنیک نواربندی C^۴، سانترومرها و نواحی کروماتینی کروموزوم‌ها رنگ می‌گیرند. هترو کروماتین نوعی کروماتین است که در سلول‌های غیر تقسیم‌شونده (اینترفاز) به حالت فشرده و تیره باقی می‌ماند، مانند نواحی مجاور سانترومر در کروموزوم‌های ۱، ۹

1. G-banding
2. Q-banding
3. R-banding
4. C-banding

"سیتوژنیک بالینی" مطالعه کروموزوم‌ها، ساختمان و توارت آنها برای کاربرد در محدوده ژنتیک پزشکی است. برای آنالیز کروموزومی باید بتوان سلول‌هایی قادر به رشد تقسیم سریع در محیط کشت به‌دست آورد. بهترین سلول‌هایی که این احتیاج را برآورده می‌کنند گلبول‌های سفید خود خصوصاً لنفوسیت‌های T هستند سلول‌های در حال تقسیم در مرحله متافاز با استفاده از مواد شیمیایی که دوک‌های میوزی را مهار می‌کنند، در مرحله متافاز متوقف شده و تحت اثر محلول هیپوتونیک قرار می‌گیرند تا کروموزوم‌ها آزاد شوند. سپس کروموزوم‌ها روی لام گسترده و ثابت کرده و با استفاده از یکی از تکنیک‌های موجود رنگ‌آمیزی می‌کنند.

آنالیز کروموزومی علاوه بر روشی تشخیصی برای تعدادی از فنوتیپ‌های خاص در پزشکی بالینی در تشخیص برخی از حالت‌های بالینی غیراختصاصی نیز نقش مهمی ایفا می‌کنند. (۱) مشکلات رشد و نمو اولیه (۲) مرده‌زایی و مرگ نوزادان (۳) مشکلات باروری (۴) سابقه فامیلی (۵) نئوپلازی (۶) بارداری در خانم‌های با سن بالا.

نکته

کشت‌های سلولی تهیه شده از خون محیطی برای آنالیز سریع ایده‌آل است ولی به‌دلیل طول عمر کوتاه (۳ تا ۴ روز) کشت‌های طولانی‌مدت را می‌یابد از بافت‌های دیگر مثل پوست و مغز استخوان و پرزهای جفتی گرفت.



GBS ژنتیک

یک یا چند مجموعه هاپلوئیدی کروموزومی است که تحت عنوان پلی‌پلوئیدی شناخته می‌شوند. حذف یک کروموزوم موجب مونوزومی می‌شود. اضافه شدن یک یا دو کروموزوم همولوگ به ترتیب تریزومی یا تترازومی نامیده می‌شود. مجموعه کل کروموزوم‌ها با هر تعداد کروموزوم به غیر از ۴۶ را **هتروپلوئیدی** می‌گویند. یک مضرب صحیح از تعداد کروموزوم‌های هاپلوئید را «**پلوئید**» و هر تعداد کروموزوم دیگر را «**آنوپلوئید**» نامند.

تریپلوئیدی و تتراپلوئیدی

تریپلوئیدی (۳N) و تتراپلوئیدی (۴N) در جنین‌ها دیده شده‌اند. گرچه نوزادان تریپلوئید ممکن است زنده به دنیا بیایند اما مدت زمان طولانی زنده نمی‌مانند. تریپلوئیدی، اکثراً به علت بارور شدن «دو اسپرم»^۲ است. نارسایی در یکی از تقسیمات میوزی که منتهی به اسپرم دیپلوئید می‌شود نیز درصدی از موارد را تشکیل می‌دهد. تریپلوئیدی با یک سری اضافی از کروموزوم پدری به‌طور شاخص یک جفت غیرطبیعی دارد و به‌عنوان مول‌های هیداتفرم ناقص^۴ طبقه‌بندی می‌شوند. اما آنها که یک سری اضافه از کروموزوم مادری را دارا هستند به‌صورت خودبه‌خودی در اوایل بارداری سقط می‌شوند: تتراپلوئیدی‌ها همیشه ۹۲XXXX و یا ۹۲XXYY هستند و نشان می‌دهد که تتراپلوئیدی ناشی از نقص در تکمیل تقسیم سلولی در زیگوت است.

نکته

- تظاهر فنوتیپیک یک کاریوتیپ تریپلوئید بستگی به منشأ کروموزوم اضافی دارد (مادر در مقابل پدر).

آنوپلوئیدی

اگر یک گامت دوکپی از یک کروموزوم همولوگ را دریافت کند (دیزومی)، گامت دیگر دختری هیچ کپی در همان کروموزوم دریافت نخواهد کرد (نولی‌زومی). آنوپلوئیدی شایع‌ترین و مهم‌ترین اختلال کروموزومی در انسان است. اکثر بیماران آنوپلوئیدی تریزومی و کمتر مونوزومی هستند که هر دو می‌توانند عواقب فنوتیپی شدیدی داشته باشند: تریزومی می‌تواند

و ۱۶ و قسمت دیستال کروموزوم Y در روش نواربندی با قدرت تفکیک بالا که به آن نواربندی پرومتافازی هم گفته می‌شود، از کروموزوم‌هایی که در مراحل اولیه میتوز یعنی پروفاز یا پرومتافاز، هستند استفاده می‌شوند. در این زمان کروموزوم‌ها در حالت نسبتاً غیرفشرده قرار دارند. در این تکنیک که به‌ویژه در مواقع شک به ناهنجاری‌های ساختاری جزئی در کروموزوم‌ها به‌کار می‌رود ۵۵۰ تا ۸۵۰ نوار یا بیشتر آشکار می‌شود، درحالی که روش‌های استاندارد متافازی، فقط حدود ۴۵۰ نوار به‌دست می‌دهند.

نقاط شکننده فواصل بدون رنگ‌پذیری هستند که گاهی در نواحی خاصی از چند کروموزوم دیده می‌شوند. برای نشان دادن نقاط شکننده معمولاً لازم است تا سلول‌ها را در معرض مواد شیمیایی و شرایط رشد خاصی که سنتز DNA را مختل می‌کند قرار دهیم.

نکته

- FISH یک روش میتوزنیک مولکولی است که وجود یا فقدان توالی خاصی از DNA را بررسی می‌کند. کاوشگرهای اختصاصی کروموزومی برای شناسایی بازآرایی‌های کروموزومی خاص یا تشخیص سریع ناهنجاری‌های تعداد کروموزومی و کاوشگرهای اختصاصی ژن یا اختصاصی لوکوس، برای شناسایی وجود یا موقعیت یک ژن به‌کار می‌روند. کاوشگرهای DNA تکراری، امکان شناسایی DNA ماهواره‌ای یا سایر اجزای DNA تکراری را می‌دهند. کاوشگرهایی هم برای کل کروموزوم یا بازوهای کروموزومی وجود دارند.

ناهنجاری‌های کروموزومی

ناهنجاری‌های کروموزومی ممکن است عددی و یا ساختمانی باشند، همچنین ممکن است یک یا چند کروموزوم اتوزومی و یا جنسی و یا هر دو را به‌طور هم‌زمان درگیر کنند. شایع‌ترین نوع ناهنجاری کروموزومی حائز اهمیت بالینی، «**آنوپلوئیدی**» است که تعداد غیرطبیعی کروموزوم‌ها به‌علت فزونی و یا کمبود کروموزوم است و همیشه با اختلال تکامل فیزیکی یا ذهنی یا هر دو همراه است. **جابه‌جایی دوطرفه** (تبادل قطعه بین دو کروموزوم غیرهمولوگ) نیز نسبتاً شایع است اما معمولاً هیچ اثر فنوتیپی ندارد.

ناهنجاری‌های تعداد کروموزوم‌ها

ناهنجاری‌های تعدادی شامل کاهش یا اضافه شدن یک یا چند کروموزوم است که آنیوپلوئیدی نامیده شده، یا اضافه شدن

1. Euploid
2. Aneuploid
3. Dispermy
4. Partial Hydatiform Mole



اصول ژنتیک سلولی بالینی

فصل ۷

را نداشته و ماده اضافه یا حذف شده باشد **نامتعادل** می‌نامیم که در این حالت امکان فنوتیپ غیرطبیعی وجود دارد. برای پایداری یک کروموزوم نوترکیب باید عناصر ساختمانی طبیعی از جمله یک سانترومر و دو تلومر واحد عملکرد وجود داشته باشد.

نکته

• بازآرایی پایدار برخلاف انواع ناپایدار در طی تقسیم میتوز و میوز بدون تغییر باقی می‌مانند.

در برخی از نوترکیبی نامتعادل، تغییرات ریزتر از حد میکروسکوپی در تلومرهای بسیاری از کروموزوم‌ها در بیماران دچار عقب‌ماندگی ذهنی به علت نامعلوم است. حذف‌شدگی، مضاعف‌شدگی و جابه‌جایی‌های کوچک در این بیماران مشاهده می‌شود.

حذف‌شدگی‌ها: حذف‌شدگی‌ها در از دست رفتن قطعه‌ای از کروموزوم دخالت دارند که منجر به کروموزوم نامتعادل می‌شود. عواقب بالینی عموماً منعکس‌کننده نارسایی یگانه یا ناکفایتی هاپلو^۲ است. به معنای ناتوانی یک نسخه منفرد مادر ژنتیکی در انجام اعمالی که به‌طور طبیعی توسط دو نسخه انجام می‌شوند.

حذف ممکن است به سادگی از شکست کروموزومی و از دست رفتن قطعه آستریک منشأ بگیرد. تبادل متقاطع (کراسینگ‌اور) نابرابر میان کروموزوم‌های هومولوگ بدجفت‌شده، کروماتیدهای خواهری دارای امتداد نادرست و یا جدا شدن غیرطبیعی از یک جابه‌جایی متعادل و یا وارونه‌شدگی نیز می‌توانند سبب حذف‌شدگی شوند.

مضاعف‌شدگی‌ها: مضاعف‌شدگی‌ها ظاهراً ضرر کمتری نسبت به حذف‌شدگی دارند. مضاعف شدن به دلیل عدم تعادل کروموزومی یعنی تریزومی ناقص در گامت و نیز به دلیل این که شکست‌های کروموزومی مسبب آن می‌توانند باعث آسیب ژن شوند، می‌تواند سبب اختلالات فنوتیپی شود.

کروموزوم‌های مارکر و حلقوی: گاهی در آمادش‌های کروموزوم‌های کروموزوم‌های بسیار کوچکی به نام کروموزوم‌های مارکر مخصوصاً در حالت موزاییک دیده می‌شوند که اضافه بر کروموزوم‌های نرمال یافتن آنها به روش‌های نواریندی (حتی با قدرت تفکیک بالا) بسیار مشکل است و باید از روش FISH استفاده کرد. کروموزوم‌های مارکر بزرگ‌تر، حاوی موادی از یک یا هر دو بازوی کروموزومی هستند که ایجاد عدم تعادل برای ژن‌های موجود در آنها می‌کنند درصد قابل توجهی از این مارکرها از کروموزوم ۱۵ و کروموزوم جنسی مشتق می‌شوند که برخی از آنها با سندرم‌های خاصی در ارتباط هستند.

2. Haploinsufficiency

برای هر قسمت ژنوم وجود داشته باشد، اما تریزومی برای کل یک کروموزوم به ندرت با حیات سازگار است. رایج‌ترین تریزومی، تریزومی ۲۱ رایج‌ترین مونوزومی برای کروموزوم X در سندرم ترنر است.

رایج‌ترین مکانیسم کروموزومی آنپلوئیدی جدا نشدن میوزی است، اگر خطا در میوز I رخ دهد، گامت دارای ۲۴ کروموزوم، حاوی اعضای پدری و مادری زوج کروموزوم‌ها است ولی اگر خطا در میوز II روی دهد، گامت دارای کروموزوم اضافی حاوی دو کپی از کروموزوم پدری یا مادری است. البته در اینجا منظور از کروموزوم پدری و مادری سانترومر آنهاست چون نوترکیبی بین کروموزوم‌های هومولوگ قبلاً در میوز I انجام شده است.

یک جفت کروموزوم با شمار کمی نوترکیبی یا با نوترکیبی بسیار نزدیک به سانترومر یا تلومر نسبت به کروموزوم‌هایی با تعداد و توزیع متوسطی از وقایع نوترکیبی، به جدا نشدن صحیح کروموزومی حساس‌تر هستند.

مکانیسم دیگر جدا شدن قبل از موعد کروماتیدهای خواهر در طی میوز I به جای میوز II است. کروماتیدهای جداشده برحسب تصادف در اووسیت یا جسم قطبی قرار گرفته و منجر به گامت نامتعادل می‌شود. جدا نشدن ممکن است در یک تقسیم میتوز بعد از تشکیل تخم رخ دهد. که چنین حالتی هرچه در مرحله زودتری از تقسیمات سلول بروز یابد، امکان ایجاد موزائیسیم حائز اهمیت بالینی بیشتری می‌شود.

نکته

• بسیاری از آزمایشگاه‌های سیتوژنیک، آنالیز پره‌ناتال آنپلوئیدی را از نظر ۵ کروموزوم ۱۳، ۱۸، ۲۱، Y و X با روش FISH به سرعت تشخیص می‌دهند.

ناهنجاری‌های ساختمان کروموزوم‌ها

بازآرایی‌های ساختمانی در نتیجه شکست‌های کروموزومی که شکل‌گیری مجدد ولی با یک ترکیب غیرطبیعی ایجاد می‌شود که کمتر از آنپلوئیدی شیوع دارد. مبادله کروموزومی به صورت خودبه‌خود و یا به وسیله عوامل ایجادکننده شکست (کلاستوژن‌ها)^۱، مانند پرتوهای یونیزه‌کننده، بعضی عفونت‌های ویروسی و غیره، به وجود می‌آید. همانند ناهنجاری‌های تعدادی، نوترکیبی‌های ساختمانی ممکن است در تمام سلول‌های یک فرد یا به شکل موزاییک وجود داشته باشد. اگر کروموزوم افراد نرمال ماده کروموزومی را داشته باشند بازآرایی‌های ساختمانی را **نامتعادل** می‌نامیم و اگر مجموعه کروموزومی ساختار کامل ماده کروموزومی

1. Clastogens



GBS ژنتیک

وارونه‌شدگی‌ها

زمانی رخ می‌دهد که یک کروموزوم منفرد در معرض دو شکست قرار گیرد و قطعه بین دو شکست مجدداً به صورت وارونه شکل بگیرد. وارونه‌شدگی بر ۲ نوع است: پاراستریک و پری‌سنتریک. در نوع پاراستریک قطعه وارونه شامل سانترومر نیست ولی در نوع پری‌سنتریک شامل سانترومر است. در نوع پری‌سنتریک چون علاوه بر نواربندی نسبت بازوها تغییر می‌کند، شناسایی به روش سیتوژنیک امکان‌پذیر است. واژگونی‌ها نوارایی‌های متعادلی هستند و به ندرت مشکلات را در حاملین ایجاد می‌کنند، مگر آنکه یکی از نقاط شکستگی به یک ژن مهم آسیب‌زده باشد.

شایع‌ترین وارونه‌شدگی، یک وارونه‌شدگی پری‌سنتریک کوچک در کروموزوم ۹ است که در ۱ درصد افراد دیده شده و هیچ اثر فنوتیپی یا افزایش خطر در نسل بعد ندارد. بنابراین یک واریان نرمال در نظر گرفته می‌شود. وارونه‌شدگی‌ها معمولاً باعث فنوتیپ غیر طبیعی در افراد حامل نمی‌شوند، اهمیت پزشکی وارونه‌شدگی در فرزندان مشخص می‌شود زیرا منجر به ایجاد گامت‌های غیر طبیعی از والدین حامل می‌شود.

جابه‌جایی: ۱. مبادله قطعات کروموزومی بین دو کروموزوم غیرهومولوگ را جابه‌جایی گویند. دو نوع اصلی جابه‌جایی دیده می‌شود: (۱) دوجانبه و (۲) رابرتسونی.

جابه‌جایی دوجانبه: حاصل شکست کروموزوم‌های غیرهومولوگ همراه با معاوضه دوطرفه قطعات شکسته شده، معمولاً تنها دو کروموزوم درگیر هستند و از آنجا که معاوضه دوطرفه است تعادل کل کروموزوم‌ها تغییری نمی‌کند در نتیجه معمولاً بی‌ضرراند. وقتی کروموزوم‌های فرد حاصل یک جابه‌جایی دوجانبه متعادل در میوز جفت می‌شوند، یک شکل چهارظرفیتی به وجود می‌آید (صلیبی). **جابه‌جایی رابرتسونی:** این نوع نوترکیبی شامل ۲ کروموزوم آکروسنتریک است که در نزدیکی ناحیه سانترومر ادغام شده و بازوهای کوتاه خود را از دست می‌دهند. کاریوتیپ حاصل حاوی ۴۵ کروموزوم است. از آنجا که بازوهای کوتاه هر پنج جفت کروموزوم آکروسنتریک دارای نسخه‌های متعددی از ژن‌های مربوط به RNA ریبوزومی هستند، از دست رفتن بازوهای کوتاه دو کروموزوم آکروسنتریک مضر نیستند.

جابه‌جایی رابرتسونی ۱۴q۲۱q و ۱۳q۱۴q دو جابه‌جایی شایع هستند. جابه‌جایی که ۱۴q و ۱۳q را درگیر کند تاکنون شایع‌ترین نوترکیبی کروموزومی در گونه‌های ما است؛ اگرچه یک حامل جابه‌جایی رابرتسونی از لحاظ فنوتیپی طبیعی است اما خطر گامت‌های نامتعادل و در نهایت فرزندان نامتعادل وجود دارد. مانند جابه‌جایی رابرتسونی که کروموزوم ۲۱ را درگیر می‌کند و خطر داشتن بچه‌ای با سندرم داون را افزایش می‌دهد.

1. Trans location

برخی از کروموزوم‌های مارکر شامل ماهواره X، با این که از نظر میتوز پایدار هستند فاقد توالی‌های سانترومر هستند. این مارکرها حاوی قطعات کوچکی از بازوهای کروموزومی با فعالیت اکتسابی سانترومری هستند یا به اصطلاح حاوی نئوسانترومر می‌باشند. بسیاری از کروموزوم‌های مارکر فاقد توالی‌های تلومری قابل شناسایی هستند که در اثر دو شکست در کروموزوم و اتصال این دو ناحیه شکست به یکدیگر ایجاد می‌شوند. کروموزوم‌های حلقوی نادر هستند ولی در مورد تمام کروموزوم‌ها این پدیده دیده شده است. اگر حلقه دارای سانترومر باشد انتظار می‌رود که کروموزوم حلقوی از نظر میتوز پایدار باشد، با این حال بسیاری از آنها در میتوز، هنگام کلاپیچ شدن دو کروماتید خواهری به منظور جدا شدن در آنافاز با مشکل مواجه هستند.

به علت ناپایداری میتوزی، کروموزوم‌های حلقوی فقط در درصدی از سلول‌ها دیده می‌شوند. کروموزوم حلقوی اتوزوم اثرات جدی دارد.

ایزو کروموزوم‌ها

کروموزومی را که در آن یک بازو وجود ندارد و بازوی دیگر به شیوه تصویر آینه‌ای مضاعف شده است را "ایزو کروموزوم" می‌نامند، لذا فردی با ۴۶ کروموزوم که حامل یک ایزو کروموزوم است، نسخه منفردی از ماده ژنتیکی یک بازو و سه نسخه از ماده ژنتیکی بازوی دیگر دارد. دو مکانیسم در تشکیل ایزو کروموزوم‌ها مشخص شده است:

۱. تقسیم نادرست سانترومر در میوز II (به طور شایع‌تر)
۲. معاوضه یک بازوی کروموزوم و هومولوگ آن در لبه پروگزیمال بازو، مجاور سانترومر.

نکته

- در مکانیزم دوم، ایزو کروم‌های دی‌سنتریک / حاصل می‌شوند؛ ولی دو سانترومر به علت مجاورت نزدیک با روش‌های سیتوژنیک قابل تمیز نیستند.

شایع‌ترین ایزو کروموزوم، نوعی ایزو کروموزوم بازوی دراز کروموزوم X (Xq) در برخی مبتلایان به سندرم ترنر است، ایزو کروموزومی p۱۸ و p۱۲ نیز دیده می‌شود. بازآرایی‌های متعادل معمولاً اثر فنوتیپی روی فرد ندارد ولی به علت تولید شدن گامت‌های نامتعادل، تهدیدی برای نسل بعد محسوب می‌شوند. همچنین ممکن است یکی از شکست‌های کوروزومی با از بین بردن ژن موجب جهش شود.

**موزائیسیم محدود به جفت^۲**

نوع خاصی از موزائیسیم کروموزومی در زمانی که کاریوتیپ جفت برای یک ناهنجاری یک تریزومی موزائیسیم است. در این شرایط جنین از نظر فنوتیپی غیرطبیعی است، درحالی که کاریوتیپ ظاهراً یوپلوئید است. در یک مکانیسم هر دو نسخه کروموزوم مربوطه در جنین ممکن است از یک والد یکسان منشأ بگیرند به این صورت که حالت تریزومی با از دست رفتن یک نسخه از کروموزوم‌های درگیر نجات می‌یابد و برحسب تصادف کروموزوم از دست رفته ممکن است تنها نسخه‌ای باشد که یکی از والدین منشأ گرفته و بنابراین منجر به تریزومی تک‌والدی در باقی‌مانده سلول‌ها می‌شود.

اختلالات مندلی با اثرات سیتوژنتیکی

در چند سندرم تک‌زنی نادر، سندرم X شکننده که نسبتاً شایع است، نوعی اختلال سیتوژنیک دیده می‌شود که جمعاً «سندرم ناپایداری کروموزومی» نامیده می‌شوند.

برای مثال سندرم بلوم به علت نقص در یک DNA هلیکاز ایجاد می‌شود که به افزایش چشم‌گیر نوترکیبی پیکری و معاوضه کروماتیدهای خواهری می‌انجامد.

تغییرات سیتوژنتیک دیده شده در سلول‌های سرطانی، متعدد و متنوع‌اند و بسیاری از آنها مکرراً در یک نوع تومور دیده می‌شوند. شناسایی آنها در آزمایشگاه‌های بالینی سیتوژنتیک با استفاده از FISH می‌تواند ارزش تشخیصی و پیش‌آگهی مهمی برای آنکولوژیست‌ها داشته باشد.

کایمریسم به حضور هم‌زمان دو یا چند رده سلولی دارای ساختار ژنتیکی متفاوت در یک فرد گفته می‌شود که سلول‌ها از بیش از یک سلول تخم منشأ گرفته‌اند، یعنی سلول‌ها دارای منشأ ژنتیکی متفاوتی هستند.

کایمرهای دواسپرمی در نتیجه لقاح مضاعف ایجاد می‌شوند، به طریقی که دو اسپرم متفاوت از لحاظ ژنتیکی دو تخمک را باورکننده، به‌طوری که دو تخم حاصله در مرحله بعد با هم برای تشکیل جنین ادغام شوند.

اگر دو تخم دارای دو جنسیت مخالف باشند، رویان کایمر می‌تواند تبدیل به فردی شود که مبتلا به هرمافرودیسیم حقیقی است و دارای کاریوتیپ xx/xy است. امروزه این نوع موش‌های کایمر در آزمایشگاه تولید می‌شوند و برای مطالعه انتقال ژن مورد استفاده قرار می‌گیرند.

کایمرهای خونی حاصل تعادل سلول‌ها بین دوقلوهای ناهمسان، به‌وسیله جفت در رحم هستند.

درج‌شدگی‌ها: نوعی جابه‌جایی غیردوجانبه است که هنگامی رخ می‌دهد که قطعه از یک کروموزوم جدا و در جهت معمول خود و یا وارونه وارد کروموزوم دیگری شود زیرا این کار نیازمند سه شکست کروموزومی است.

موزائیسیم

موزائیسیم به حالتی گفته می‌شود که در یک فرد بیش از یک ترکیب کروموزومی وجود داشته باشد. یک علت شایع، جدا نشدن کروموزومی در اولین لوکوس‌های بعد از تشکیل زایگوت است. عقیده بر این است که افراد موزاییک برای یک تریزومی مشخص، مثل سندرم داون یا ترنر، بیماری خفیف‌تری نسبت به افراد غیرموزاییک دارند.

بروز جمعیتی ناهنجاری‌های کروموزومی

اختلالات عمده عددی کروموزوم‌ها عبارتند از: سه تریزومی توزم (تریزومی ۲۱، تریزومی ۱۸ و تریزومی ۱۳) و چهار نوع آنوپلوئیدی کروموزومی شامل سندرم ترنر معمولاً (X۴۵)، سندرم کلاین فلتز ۴۷XXX، ۴۷XXY و ۴۷XYY.

فراوانی کلی اختلالات کروموزومی در سقط‌های خودبه‌خود ۴۰ تا ۵۰ درصد است یکی از شایع‌ترین ناهنجاری‌های منفرد در سقط‌ها ۴۵X (سندرم ترنر) است. تریزومی ۱۶ در حدود ۱/۳ تریزومی‌های سقط را شامل می‌شود اما هرگز در تولدهای زنده دیده نمی‌شود.

مول‌های هیداتیرفوم

گاهی در یک بارداری غیرطبیعی، جفت به یک توده بافتی شبیه خوشه انگور به نام مول هیداتیرفوم تبدیل می‌شود. چنین اختلالی حاصل رشد غیرطبیعی پرزهای کوریونی است، اکثر مول‌های کامل، دیپلوئید با کاریوتیپ ۴۶XX هستند مول زمانی ایجاد می‌شود که یک اسپرم X، تخمکی فاقد هسته را بارور کند در نتیجه کروموزوم‌های مادری در تشکیل مول سهمی ندارند. مول کامل فاقد جنین یا جفت نرمال است ولی در مول ناقص بقای جفت و احتمالاً یک جنین آتروفیک کوچک وجود دارد. سلول‌های نوعی تومور خوش‌خیم به نام ترائوم تخمدانی، فقط حاوی کروموزوم‌های ماده هستند. بنابراین برای تکامل طبیعی جنین همکاری ژنتیک بین پدر و مادر لازم است. برخلاف مول کامل ۲/۳ سلول‌های مول ناقص تریپلوئید هستند. سری اضافی کروموزومی از منشأ پدری هست.



سیتوزنتیک بالینی

سیمین^۲ (۱۱) انگشت پنجم به سمت داخل خمیده یا کلینوداکتیلی^۳ هستند (۱۲) الگوهای پوستی کف دست بسیار مشخص بوده و در پاها یک فاصله وسیع بین اولین و دومین انگشت و شباهت در سطح کف پا که به سمت پروگزیمال می آید، مشخصه این بیماری است. علت اصلی نگرانی در سندرم داون عقب ماندگی ذهنی است. تأخیر تکامل تا پایان سال اول عمر آشکار می شود و IQ این افراد ۳۰ تا ۶۰ است.

بیماری های مادرزادی قلبی (در ۱/۳ نوزادان زنده به دنیا آمده)، آترزی دوازدهه و فستبول نای به مری در سندرم داون از دیگر اختلالات شایع هستند.

این بیماران چند دهه زودتر از سن معمول جامعه به ضعف، پیری زودرس و آلزایمر مبتلا می شوند. تنها ۲۵-۳۰ درصد نوزادان با تریزومی ۲۱ زنده متولد می شوند. تشخیص بالینی سندرم داون معمولاً به راحتی صورت می گیرد، با این حال برای تعیین تشخیص و فراهم کردن پایه ای برای مشاوره ژنتیک، انجام کاریوتایپ ضروری است. هرچند معمولاً نوع کاریوتایپ مسئول ایجاد سندرم داون تأثیری بر فنوتیپ ندارد ولی در تعیین ریسک اود نقش مهمی دارد. ● در حدود ۹۵ درصد کل بیماران مبتلا به سندرم داون تریزومی کروموزوم ۲۱ وجود دارد. که ناشی از جدا نشدن کروموزوم ۲۱ در میوز است. افزایش سن مادر احتمال ابتلای فرزندان به تریزومی ۲۱ افزایش می یابد (خصوصاً پس از سن ۳۰ سالگی).

2. Simina Crease
3. Clinodactyly

تنها سه اختلال کروموزومی غیرموزاییک سازگار با بقا پس از دوره نوزادی وجود دارند که در آنها تریزومی از نظر کل یک اتوزوم (نه فقط قسمتی از آن) دیده می شود: تریزومی ۲۱ (سندرم داون)، تریزومی ۱۸ و تریزومی ۱۳.

اختلالات اتوزومی

سندرم داون

سندرم داون یا تریزومی ۲۱، شایع ترین و شناخته شده ترین اختلالات کروموزومی است که به تنهایی شایع ترین علت ژنتیکی عقب ماندگی ذهنی متوسط است. دو مسئله در رابطه با سندرم داون قابل توجه است: ۱) افزایش سن مادر ۲) توزیع خاص در داخل خانواده ها (همبستگی در دوقلوهای تک تخمکی، اما عدم همبستگی تقریباً کامل در دوقلوهای دو تخمکی و سایر اعضای خانواده).

فنوتیپ

۱) هیپوتونی^۱ اولین ناهنجاری قابل توجه در کودک است (۲) بدشکلی صورت (۳) قد کوتاه (۴) براکی سفالی با یک استخوان پس سری تخت (۵) گردن کوتاه به همراه پوست پشت گردن شل (۶) پل بینی صاف (۷) گوش هایی که پایین قرار گرفته و ظاهر چین دار مشخصی دارند (۸) وجود برانش فیلد در اطراف حاشیه عنبیه (۹) دهان باز به همراه زبان بیرون زده و شیار دار (۱۰) دست های کوتاه و پهن که اغلب با یک شیار پهن عرضی کف دست همراه است (خطوط

1. Hypotonia



فصل ۸ | سیتوزنتیک بالینی

پرزکوریونیک یا سلول‌های مایع آمنیوتیک در دوره قبل از تولد بررسی کرد البته تشخیص قبل از زایمان سندرم تنها برای مادرانی انجام می‌شود که خطر داشتن جنینی با سندرم داون در آنها بیشتر از خطر از دست رفتن جنین بر اثر عمل آمنیوسنتز و یا نمونه‌برداری پرزکوریونیک باشد. امروزه بروز سندرم داون حدود ۱ در ۸۰۰ تولد زنده تخمین زده می‌شود اما در حدود سن ۳۰ سالگی مادر خطر بیماری به شدت بالا می‌رود به گونه‌ای که در گروه سنی ۴۵ به بالا به یک در ۲۵ تولد می‌رسد.

تریزومی ۱۸

فنونتیپ

مشخصات تریزومی ۱۸ همیشه شامل: (۱) عقب‌ماندگی ذهنی (۲) نارسایی در رشد (۳) اختلالات شدید قلبی است و (۴) هیپرتونی (۵) استخوان پس‌سری برجسته (۶) چانه عقب رفته (۷) گوش‌های بدشکل بوده و پایین‌تر از حد معمول قرار گرفته‌اند (۸) و استخوان جناغ کوتاه (۹) همچنین مشتمل به طریق مخصوص گره می‌شود به گونه‌ای که انگشت ۲ و ۵ بر روی انگشتان ۳ و ۴ قرار می‌گیرند. (۱۰) کف پا به‌صورت گهواره‌ای همراه با برجستگی‌های استخوان کالکانتوس بوده (۱۱) وجود خطوط سیمین بر روی کف دست و یک کمان ساده بر روی تمام انگشتان به همراه (۱۲) ناخن‌های هیپوپلاستیک مشهود است میزان بروز تریزومی ۱۸، ۱ در ۷۵۰۰ تولد است حدود ۸۰ درصد بیماران را جنس مؤنث تشکیل می‌دهد که احتمالاً به علت بقای ترجیحی جنس مؤنث است. در اینجا نیز احتمال ابتلا نوزاد به تریزومی ۱۸ برای مادران بالای ۳۵ سال واضحاً بیشتر می‌باشد، حدود ۹۵ درصد بارداری‌های دچار تریزومی ۱۸، خودبه‌خود سقط می‌شوند. احتمال زنده ماندن پس از تولد نیز کم بوده و زنده ماندن بیش از چند ماه نادر است. مانند سندرم داون، علاوه بر تریزومی کامل، انواع دیگری از کاریوتایپ وجود دارند که منجر به سندرم تریزومی ۱۸ می‌شوند. در ۲۰ درصد موارد، جابه‌جایی درگیرکننده تمام یا بیشتر کروموزوم ۱۸ مسئول بیماری است. این جابه‌جایی ممکن است از والد حامل متعادل به ارث رسیده باشد یا ابتدا در خود فرد ایجاد شده باشد. انواع موزاییک تریزومی ۱۸ نیز وجود دارند.

تریزومی ۱۳

فنونتیپ

(۱) عقب‌ماندگی ذهنی و رشد (۲) بدشکلی‌های شدید دستگاه عصبی مرکزی مانند آریسنسفال و هولوپروزنسفال (۳) پیشانی برجسته و شیب‌دار (۴) میکروسفال (۵) میکروفتالمی، کولوبوم عنبیه یا حتی فقدان چشم‌ها (۶) لب‌شکری و کام‌شکری (۷) الگوی

نکته

خطای میوزی منجر به سندرم داون در حدود ۹۰ درصد موارد در میوز مادری (عمدتاً در میوز رخ می‌دهد، در ۱۰ درصد دیگر موارد، خطای میوزی پدری (معمولاً میوز) مسئول بیماری می‌باشد.

■ در حدود ۴ درصد بیماران مبتلا به سندرم داون ۴۶ کروموزوم دارند که یکی از آنها دارای جابه‌جایی رابرتسونی بین ۲۱q و بازوی بلند یکی از کروموزوم‌های آکروسانتربیک دیگر (۱۴ یا ۲۲) است: $21 + (14:21) \text{ rob } 46,xy$. این نوع انحراف ژنتیکی منجر به تریزومی ۲۱ هیچ ارتباطی با سن مادر ندارد ولی خطر او نسبتاً بالایی در خانواده‌هایی که والد (مخصوصاً مادر) حامل جابه‌جایی است وجود دارد. بنابراین کاریوتیپینگ والدین و احتمالاً سایر خویشاوندان، قبل از مشاوره ژنتیک صحیح، باید انجام شود. جابه‌جایی رابرتسونی در کروموزوم‌های ۱۴ و ۲۱، منجر به حاملی با ۴۵ کروموزوم می‌شود از نظر تئوری ۶ نوع گامت برای چنین فردی متصور است. ولی سه تا از آنها از بین می‌رود. از سه گامت باقی‌مانده، یکی نرمال، یکی متعادل و دیگری نامتعادل (حاوی هم کروموزوم دارای جابه‌جایی و هم کروموزوم ۲۱ نرمال) هستند. گامت نامتعادل در اثر لقاح با یک گامت نرمال، جنینی با سندرم داون تولید می‌کند. از نظر تئوری (۱۴:۲۱) احتمال ابتلای فرزندان این افراد به سندرم داون، ۱ به ۳ است. ولی مطالعات جمعیتی نشان داده که کروموزوم نامتعادل فقط در ۱۰ تا ۱۵ درصد از فرزندان مادران حامل و فقط درصد کمی از فرزندان پدران حامل جابه‌جایی درگیرکننده کروموزوم ۲۱ دیده می‌شود.

■ جابه‌جایی ۲۱q۲۱q منجر به تشکیل کروموزومی شامل ۲ بازوی بلند کروموزوم ۲۱ می‌شود که بیشتر ناشی از پدیده ایزوکروموزومی است تا جابه‌جایی رابرتسونی. تمامی فرزندان این افراد مبتلا به سندرم داون خواهند بود.

■ سه نوع سندرم داون وجود دارد: (۱) موزاییکی (۲) غیرموزاییکی؛ (۳) تریزومی ۲۱ نسبی. شدت بیماری در افراد موزاییک کمتر از غیرموزاییک است.

اتیولوژی تریزومی ۲۱

در مدل «تخمک مسن‌تر» چنین مطرح می‌شود که هرچه اووسیت قدیمی‌تر باشد، شانس ناتوانی جدا شدن کامل کروموزوم بالاتر می‌رود. این مدل در توجیه افزایش احتمال تولد کودک مبتلا به سندرم داون در افزایش سن مادر استفاده می‌شود. وجود سندرم داون را می‌توان به‌وسیله بررسی سیتوزنتیک



GBS ژنتیک

سایر اختلالات، فنوتیپ ایجاد شده مربوط به حذف فقط یک ژن واحد است؛ هرچند که حذف بزرگی رخ داده است. طبق مطالعات انجام شده در هر کدام از این سندرم‌ها توالی‌های حساس به حذف وجود دارد و نقاط شکست با توالی‌های تکراری کم نسخه مطابقت داشته و نوترکیبی غیرطبیعی بین نسخه‌های مجاور تکرارها منجر به حذف می‌شود که چندین صدتا و چندین هزار کیلوباز گسترش دارند.

مضاعف‌شدگی ژن‌های مابین منجر به نوعی از بیماری شارکوت - ماری - توت می‌شود درحالی‌که منجر به نوعی نوروپاتی ارث می‌شود.

کروموزوم‌های جنسی و اختلالات آنها

مذتهاست که نقش بنیانی کروموزوم‌ها و در تعیین جنسیت آشکار شده است. مردان مبتلا به سندرم کلاین فلتر (XXY، ۴۷) و اکثر زنان مبتلا به سندرم ترنر (X، ۴۵)، نقش مهم کروموزوم Y را در تکامل طبیعی جنس مذکر نشان دادند.

هنگام میوز در جنس مذکر کروموزوم‌های Y و X به وسیله قطعاتی در انتهای بازوهای کوتاه خود خفت می‌شوند؛ به این قطعات نواحی اتوزومی کاذب کروموزوم‌های Y و X گفته می‌شود؛ چون نسخه‌های مرتبط با Y و X این نواحی هومولوگ یک دیگر هستند و مانند جفت کروموزوم‌های اتوزوم در میوز دچار نوترکیبی می‌شوند.

نکته

- در قسمت دیستال بازوهای بلاند کروموزوم‌های Y و X، قطعه اتوزومی کاذب دیگری وجود دارد که کمتر شناخته شده است.

کروموزوم‌های Y تعداد ژن کمتری نسبت به سایر کروموزوم‌ها دارد (کمتر از ۵۰ ژن) عملکرد نسبت بالایی از این ژن‌ها با تکامل گنادی و تناسلی مرتبط است.

تا هفته ۶ تکامل جنین، سلول‌های زایایی بدوی از موقعیت اولیه خارج رویانی خود به تیغه تناسلی مهاجرت کرده‌اند. در تیغه تناسلی، سلول‌های زایا توسط طناب‌های جنسی احاطه شده و گندهای ابتدایی را تشخیص می‌دهند. تا این مرحله گناد در حال تکامل دوظرفیتی است و (بی تفاوت) تلقین می‌شود.

مطالعات جنین‌شناسی دستگاه تولیدمثلی در هر دو جنس، نشان داده است که تکامل به طرف تخمدان یا بیضه توسط فعالیت هماهنگ یک توالی از ژن‌ها تعیین می‌شود به گونه‌ای که به‌طور طبیعی در صورت فقدان کروموزوم X به تکامل تخمدان و در صورت وجود Y به تکامل بیضه می‌انجامد. ژن مؤثر در این پروسه

مشت‌مانند آنچه در تریزومی ۱۸ دیده می‌شود (قرار گرفتن انگشت ۲ و ۵ بر روی انگشتان ۳ و ۴) (۸ پای گهواره‌ای ۹) الگوهای پوستی دارای خطوط سیمین، مشخصه‌های اصلی تریزومی ۱۳ هستند.

اختلالات مادرزادی قلبی، دستگاه ادراری شامل نهن بیضگی در مردان، رحم دوشاخه و تخمدان‌های هیپوپلاستیک در زنان و کلیه‌های پلی کیستیک از دیگر اختلالات شایع در این بیماران هستند.

بروز تریزومی ۱۳ در حدود ۱ در هر ۲۰/۰۰۰ تولد زنده است و که در این مورد نیز میان احتمال ابتلا نوزاد و افزایش سن مادر ارتباط مستقیمی برقرار می‌باشد.

تظاهرات بالینی تریزومی ۱۳ بسیار شدید است به گونه‌ای که نیمی از مبتلایان در اولین ماه می‌میرند.

سندرم فریاد گربه

کایوتایپینگ نوزاد مبتلا برای تأیید تشخیص بالینی لازم است. حدود ۲۰ درصد موارد در اثر جابه‌جایی نامتعادل ایجاد می‌شوند. حتی وقتی یکی از والدین بیمار با جابه‌جایی، حامل جابه‌جایی باشد، خطر او در فرزند بعدی کمتر از ۲ درصد است.

حذف شدن ناحیه بزرگی از بازوی کوتاه کروموزوم ۵ (۵p) منجر به سندرم فریاد گربه می‌شود که مشخصه بارز آن صدای شبیه به میو میو کردن گربه در هنگام گریه شیرخواران می‌باشد. این سندرم مسئول حدود ۱ درصد تمام موارد بیماران عقب‌مانده بستری شده است.

فنوتیپ

۱) میکروسفالی ۲) هیپرتلوریسم ۳) چین‌های اپیکانتوسی ۴) گوش‌های پایین قرار گرفته همراه با زائده پوستی جلوی گوش ۵) کوچکی چانه ۶) عقب‌ماندگی شدید ذهنی ۷) و نقایص قلبی از مشخصه‌های این اختلال‌اند. اکثر موارد سندرم فریاد گربه تک‌گیر هستند و ۱۰ تا ۱۵ درصد از بیماران، فرزندان حاملین جابه‌جایی هستند.

سندرم‌های حذف کوچک

برخی از حذف‌های کوچک گاهی قابل مشاهده با روش سیتوژنیک، منجر به نوعی عدم تعادل ژنتیک به نام آن‌ازومی قطعه‌ای می‌شوند که با چند سندرم منجر به بدشکلی همراهی دارند. این سندرم‌ها در بالین قابل تشخیص هستند و توسط آنالیز کروموزومی با قدرت تفکیک بالا یا Fish شناسایی می‌شوند. واژه سندرم ژن مجاور D که در مورد بسیاری از این بیماری‌ها به کار می‌رود به قابل انتصاب بودن فنوتیپ به عدم کفایت هاپلو تعدادی ژن مجاور هم داخل ناحیه حذف شده اشاره دارد. در مورد



فصل ۸ | سیتوژنتیک بالینی

اختلالات سیتوژنتیکی کروموزوم‌های

جنسی

برخی اندیکاسیون‌های بالینی مانند تأخیر بلوغ، آمنوره، ناباروری و دستگاه تناسلی مبهم احتمال ناهنجاری کروموزوم جنسی و نیاز به مطالعات سیتوژنتیک و/یا مولکولی را مطرح می‌سازند. شایع‌ترین نقص کروموزوم‌های جنسی در نوزادان زنده متولدشده انواع تریزومی (XXX, XXY, XYY) هستند اما هر سه در سقط‌های خودبه‌خود نادرند. در مقابل مونوزومی X (سندرم ترنر) در نوزادان زنده متولدشده فراوانی کمتری دارد، اما شایع‌ترین ناهنجاری کروموزومی گزارش شده در سقط‌های خودبه‌خودی ست.

سندرم کلاین فلتر (XXY, ۴۷)

این بیماران قدبلند و لاغر بوده و اندام تحتانی نسبتاً درازتری دارند تا زمان بلوغ از نظر فیزیکی طبیعی به نظر می‌رسند اما با بلوغ، کم‌کاری غدد جنسی مشخص می‌شود. بیضه‌ها کوچک باقی مانده و خصوصیات جنسی ثانویه تکامل کمتر از حد طبیعی دارند. بیماران کلاین فلتر تقریباً همیشه نابارور هستند. زیرا نمو سلول‌های زاینده صورت نمی‌گیرد و بیماران اغلب به‌علت ناباروری تشخیص داده می‌شوند.

ژنیکوماستی در بعضی مبتلایان دیده می‌شود این بیماران دارای IQ و درک کلامی پایین‌تر از مردان طبیعی هستند. در حدود نیمی از موارد سندرم کلاین فلتر از خطای میوز I پدر ناشی می‌شود. در بین موارد با منشأ مادری، اکثر آنها که ناشی از خطاهایی میوز II یا خطای میتوزی است. در موارد مرتبط با خطاهای میوز I مادری، سن مادر بالاست.

شایع‌ترین کاریوتایپ موزاییک در سندرم کلاین فلتر ۴۷XXY/۴۶XXY است. انواع مختلف کاریوتیپ‌های کلاین فلتر غیر از XXY، ۴۷, XXXY و ۴۸, XXXXY هستند.

به‌عنوان یک قاعده کلی هر کروموزوم X اضافه منجر به فنوتیپ غیرطبیعی تر، دیس‌مورفیسم بیشتر، غیرجنسی ناقص تر و نقص ذهنی شدیدتر می‌شود.

سندرم XXX, ۴۷

مردان مبتلا به این سندرم از روی هیچ خصوصیت فیزیکی یا رفتاری قابل تمایز از مردان طبیعی نیستند. منشأ خطای منجر به کاریوتیپ XYY جدا نشدن کروموزوم‌های پدری در میوز II است که منجر به تولید اسپرم YY می‌شود.

این افراد دارای قد بلند، هوش طبیعی، بدون دیس‌مورفیسم، با بازوی طبیعی هستند اما خطر مشکلات رفتاری در این افراد بسیار زیاد است. کمبود توجه، بیش‌فعالی و خلق منفی در مردان XYY

به نام عامل تعیین‌کننده بیضه^۱ است.

در موارد بسیار نادری نوترکیبی کروموزومی در خارج ناحیه اتوزومی کاذب منجر به ۲ ناهنجاری نادر مردان XX و زنان XY می‌شود. ژن SRY در نزدیکی ناحیه اتوزومی کاذب بر روی کروموزوم Y قرار دارد، در بسیاری از افراد مذکر ۴۶XX موجود است و در بیماران مؤنث ۴۶XY حذف شده یا جهش یافته است لذا SRY در تعیین جنس مذکر قویاً دخیل می‌باشد. SRY نوعی پروتئین متصل‌شونده به DNA را کد می‌کند احتمالاً یک عامل نسخه‌برداری است. معادل ژن TDF روی کروموزوم Y می‌باشد. سایر ژن‌ها در مسیر تعیین جنسیت روی کروموزوم X و اتوزوم‌ها قرار دارند.

نقش ژن‌های وابسته به Y در اسپرم‌سازی با حذف بینابینی در Xq که منجر به آرواسپرمی (عدم وجود اسپرم در مایع منی) یا اولیگواسپرمی شدید (تعداد کم اسپرم) می‌شود، آشکار می‌شود. این ژن‌ها اصطلاحاً فاکتور آرواسپرمی (AZF) نامیده می‌شوند. جهش در این نواحی می‌تواند منجر به ناباروری‌های ایدیوپاتیک در مردان شود.

کروموزوم

طبق نظریه لیون در سلول‌های سوماتیک یک خانم سالم، یک کروموزوم X غیرفعال می‌شود لذا بروز ژن‌های وابسته به X را در هر دو جنس یکسان می‌سازد. علاوه بر این توضیح می‌دهد که چرا تحمل نسبی برای ناهنجاری‌های کروموزوم غیرفعال شده در سلول‌های اینترفاز به شکل جسم‌بار ظاهر می‌شود. در بیماران با کروموزوم‌های X اضافی تمام کروموزوم‌های X، به‌جز یکی غیرفعال شده و تشکیل جسم‌بار می‌دهند. بنابراین تمام سلول‌های دیپلوئید در هر دو جنس، یک کروموزوم X فعال واحد دارند (صرف‌نظر از تعداد کل کروموزوم‌های X و Y موجود). مرکز غیرفعال شدن X، حاوی یک ژن نامعلوم به نام XIST است که ظاهراً جایگاه تنظیم‌کننده کلیدی برای غیرفعال شدن X می‌باشد.

غیرفعال شدن غیر تصادفی X

هنگامی که کاریوتیپ شامل یک X با ساختمان غیرطبیعی باشد، همیشه کروموزوم دارای ساختمان غیرطبیعی غیرفعال می‌شود که این امر احتمالاً نمایانگر انتخاب ثانویه بر ضد سلول‌های نامتعادل ژنتیکی عامل اختلالات بالینی است و این غیرفعال شدن ترجیحی سبب تحمل بهتر ناهنجاری‌های کروموزوم X می‌شود.

1. TDF



GBS ژنتیک

اختلالات تکامل گنادی و جنسی

در برخی نوزادان به علت ابهامات دستگاه تناسلی، تعیین جنسیت سخت و یا ناممکن است چنین ناهنجاری‌هایی از هیپوسپادیازیس خفیف در مذکر تا کلیتوریس بزرگ در مؤنث متغیر هستند در برخی بیماران هر دو بافت تخمدانی و بیضه‌ای وجود دارند که به نام هرمافرودیسم خوانده می‌شوند که لزوماً نشان‌دهنده اختلال سیتوژنتیک نیستند ولی ممکن است به نقایص تک‌زنی یا علل غیرژنتیکی مربوط باشند. به هر حال تعیین کاریوتایپ باید در این موارد انجام شود.

دیس پلازی کامپتوملیک^۱

جهش در ژن SOX9 بر روی کروموزوم ۱۷q که یک اختلال اتوزومی بارز با یک بدشکلی استخوانی و غضروفی کشنده، که در حدود ۲/۳ بیماران ۴۶XX با این اختلال دارای جنسیت معکوس بوده و از نظر فنوتیپی زن هستند. زن برای تشکیل بیضه زنان لازم است.

بیماران مبتلا به «دیس دراش» با کروموزوم‌های مذکر نیز ممکن است دستگاه تناسلی خارج مؤنث یا مبهم داشته باشند. جهش ژن روی کروموزوم که محصول آن در تعامل بین سلولی سرتولی و لیدیک نقش دارد عامل این بیماری می‌باشد.

هرمافرودیسم کاذب زنانه

هرمافرودیسم کاذب از این رو کاذب خوانده می‌شود که برخلاف هرمافرودیت‌های حقیقی، بافت‌های غدد جنسی تنها یک جنس را دارا است و در هرمافرودیسم کاذب زنانه کاریوتیپ ۴۶XX، بافت تخمدانی طبیعی دارد اما دستگاه خارجی مبهم یا مردانه دیده می‌شود.

این بیماری در اثر هیپرپلازی مادرزادی آدرنال ایجاد شده. نمو تخمدان‌ها طبیعی است، اما تولید مقادیر زیادی آندروژن سبب مذکر شدن دستگاه تناسلی خارجی می‌شود. شایع‌ترین نقص آنزیمی در هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، کمبود آنزیم ۲۱-هیدروکسیلاز است.

هرمافرودیسم کاذب مردانه

علل هرمافرودیسم کاذب در افراد ۴۶XX عبارتند از: اختلالات تشکیل بیضه در طی تکامل رویانی، ناهنجاری‌های گنادوتروپینی، خطاهای ذاتی ساخت و متابولیسم تستسترون و اختلالات سلول‌های هدف آندوژن‌ها و عدم حساسیت به آندروژن. ■ یک نمونه آن کمبود استروئید ۵-آلفا ردوکتاز است که مسئول

اثبات شده است ولی پرخاشگری قابل توجه یا سایکوپاتی یافته شایع در این سندرم نیست.

تریزومی X (۴۷XXX)

خانم‌های دچار تریزومی X، اگرچه قدشان تا حدی بلندتر از حد متوسط است، از نظر فنوتیپی غیرطبیعی نیستند، این افراد معمولاً نابارور بوده و با نقص قابل توجهی در IQ، تا حدی مشکلات یادگیری دارند. این اختلال معمولاً به دلیل خطاهای میوز I مادری رخ می‌دهند. در سلول‌های XXX، ۴۷ دو عدد از کروموزوم‌های X غیرفعال شده و دیرتر همانندسازی می‌کنند.

سندرم تترازومی X (۴۸،XXXX) و پنتازومی X (XXXXX)، معمولاً در بزرگسالان عقب‌ماندگی رشد و نمو با چندین نقص فیزیکی است.

سندرم ترنر (X، ۴۵)

شیوع سندرم ترنر، به مراتب کمتر از سایر آنوپلوئیدی‌های کروموزوم جنسی است و برخلاف سایر آنوپلوئیدی‌های کروموزوم جنسی در بدو تولد یا قبل از بلوغ تشخیص داده می‌شوند. شایع‌ترین ساختار کروموزومی سندرم ترنر، ۴۵X است سایر کاریوتیپ‌های شایع شناخته شده که عبارتند از:

- ناهنجاری‌های معمول در سندرم ترنر عبارتند از:**
- ۱) قد کوتاه (۲) دیسژنری غدد جنسی، (۳) چهره‌های نامعوم مشخص (۴) گردن پره‌دار، (۵) پایین بودن خط رویش مو در پشت (۶) سینه پهن همراه با فاصله زیاد نوک پستان‌ها (۷) و افزایش فراوانی ناهنجاری‌های کلیوی و قلبی و عروقی.
 - در بدو تولد این نوزادان اغلب دچار ارم پشت یا هستند که یک علامت تشخیصی مفید است.
 - ۸) کوآرکتاسیون آئورت، (۹) هوش متوسط یا بالاتر از متوسط به همراه (۱۰) نقص درک فضایی، سازمان ادراکی حرکتی یا طرز انجام حرکات ظریف از دیگر علائم بیماران سندرم ترنر است.

نکته

- یک‌چهارم موارد سندرم ترنر کاریوتایپ موزاییک دارند.

نکته

- در ۷۰ درصد موارد تنها X موجود منشأ مادری دارد.



فصل ۸ | سیتوزنتیک بالینی

۴۶XY و دارای دستگاه تناسلی خارجی ظاهراً مؤنث طبیعی هستند. واژن این افراد کور است و رحم یا لوله رحمی وجود ندارد. در این حالت اگرچه بیضه‌ها به صورت طبیعی آندروژن ترشح می‌کنند، عدم پاسخ‌دهی عضو انتهایی به آندروژن‌ها وجود دارد که ناشی از فقدان گیرنده‌های آندروژن در سیتوزول سلول‌های هدف مناسب است.

تبدیل هورمون تستسترون مردانه به شکل فعال آن یعنی دی‌هیدروتستسترون می‌باشد. در این بیماری اتوزومی مغلوب تکامل بیضه طبیعی است اما آلت تناسلی کوچک بوده و بن‌بست واژینال کور وجود دارد. ■ سندرم عدم حساسیت به آندروژن وابسته به X، اختلالی است که در آن افراد مبتلا از نظر کروموزومی مذکر با کاریوتیپ



۹

بیماری‌ها و اصول ژنتیکی آنها

اکثر آنها دیده می‌شود. رشد غیرطبیعی جمجمه و استخوان‌های صورت موجب هیپوپلازی میانی صورت کوچکی قاعده جمجمه و کوچکی سوراخ‌های جمجمه می‌شود که باریک شدن سوراخ ژوگولار، فشار وریدی داخل جمجمه را افزایش داده و به این طریق سبب هیدروسفالی می‌شود. همچنین در ۱۰ درصد بیماران، باریک شدن سوراخ بزرگ جمجمه موجب فشردگی ساقه مغز و در نتیجه افزایش فراوانی هیپوتونی، ضعف چهار اندام، نارسایی در رشد، آپنه مرکزی و مرگ ناگهانی می‌شود.

چاقی، تنگی مجرای نخاع کمری، انحراف زانو به داخل^۱ از دیگر علائم طبی این بیماری است. تشخیص بیش از تولد قبل از هفته ۲۰ بارداری صرفاً با آزمایش مولکولی DNA جنینی و پس از هفته ۲۴ بارداری با سونوگرافی قابل انجام است.

آلزایمر

آلزایمر بیماری با الگوی توارث اتوزومی غالب یا چندعاملی است که عامل ایجاد آن نقایص متابولیسم پروتئین پیش‌ساز بتا آمیلوئید می‌باشد که می‌تواند موجب اختلال عملکرد و مرگ نوروئی شود.

پاتوژنز

افزایش تجمع پپتید انتهایی AB42/43 را شامل می‌شود. آلزایمر نوعی اختلال تحلیل‌برنده عصبی مرکزی، خصوصاً در نورون‌های کولینرژیک هیپوکامپ، ناحیه ارتباطی قشر جدید مغز و سایر ساختمان‌های لیمبیک است نوروپاتولوژی آلزایمر شامل:

1. Genu Varam

آکندروپلازی

آکندروپلازی شایع‌ترین علت کوتولگی در انسان است که نوعی اختلال اتوزومی غالب ناشی از جهش‌های اختصاصی در FGFR3 می‌باشد.

بیماری‌زایی یا پاتوژنز

FGFR3 نوعی گیرنده تیروزین کینازی بین غشایی است که به عوامل رشد فیبروبلاستی (FGF) متصل می‌شود و با راه انداختن نوعی آشار پیام‌دهی مانع تزاید کندروسیت‌ها در داخل صفحه رشد و لذا هماهنگ شدن رشد و تمایز کندروسیت‌ها با رشد و تمایز سلول‌های اجدادی استخوان می‌شود.

جهش‌های FGFR3 سبب فعال شدن سرشتی گیرنده و مهار تزاید کندروسیت‌ها و در نتیجه کوتاه شدن استخوان‌های دراز می‌شود. جهش‌پذیرترین نوکلئوتید در ژن FGFR3، گوانین ۱۱۳۸ است که منحصر در رده زاینده پدر رخ می‌دهد و با افزایش سن پدر (بالای ۳۵ سال)، فراوانی آنها زیاد می‌شود.

فنوتیپ و سیر طبیعی

بیماران دچار آکندروپلازی، در بدو تولد دارای تنه نسبتاً بلند و باریک، بازوها و ساق‌های کوتاه، دست‌های سه شاخه و ماکروسفالی همراه با هیپوپلازی بخش میانی صورت و پیشانی برجسته هستند که با رشد بیشتر، قد آنها به‌طور پیشرونده‌ای از محدوده طبیعی افت می‌کند.

بیماران عموماً هوش طبیعی دارند اما تأخیر تکامل حرکتی در



فصل ۹ | بیماری‌ها و اصول ژنتیکی آنها

بروز مفرط یا بروز اشکال منفی غالب این ژن موجب ناتوانی در ایجاد و حفظ میلین متراکم و بروز CMT می‌شود. CMT گروه ژنتیکی ناهمگنی از نوروپاتی‌های ارثی است که با پلی‌نوروپاتی حسی و حرکتی مزمن مشخص می‌شود. ضعف و آتروفی عضلانی در CMT1 ناشی از عصب‌زدایی عضلانی ثانویه به اثر دژنراسانس آکسونی می‌باشد.

فنتوتیپ و سیر طبیعی

CMT1A نفوذ تقریباً کامل دارد و علائم آن در دو دهه اول عمر پدیدار می‌شوند؛ تظاهر پس از ۳۰ سالگی نادر است. علائم به صورت ضعف و آتروفی، عضلات ساق پا پیشرفت کند و اختلال حسی خفیف آغاز می‌شود. اختلال راه رفتن در اثر ضعف پاها و ساق‌ها، افتادگی مچ پا و نهایتاً بدشکلی پاها که سبب از دست رفتن تعادل که ندرتاً توانایی راه رفتن می‌شود، کاهش یا فقدان رفلکس‌ها، آتاکسی و لرزش اندام‌های فوقانی، اسکولیوز قابل لمس شدن اعصاب سطحی بزرگ و غیره از دیگر علائم می‌باشد. در بررسی‌های الکتروفیزیولوژیک، علامت اصلی CMT1A آهسته شدن یکنواخت NCV در تمام اعصاب و قطعات عصبی در نتیجه میلین زدایی است.

از آنجا که دوتا شدن PMP22 و اکثر جهش‌های نقطه‌ای PMP22 توارث اتوزومی غالب و نفوذ کامل دارند، هر فرزند یک والد مبتلا ۵۰ درصد احتمال ابتلا دارد.

لوسمی میلوزن مزمن

پاتوژنز

تقریباً ۹۵ درصد مبتلایان به CMc کروموزوم فیلادلفیا دارند. پروتوانوکوزن ابلسون (ABC) که نوعی تیروزین کیناز غیرگیرنده را کد می‌کند بر روی ۹q۳۴ قرار دارد، ژن ناحیه مجموعه نقاط شکست (BCR) که نوعی فسفوپروتئین را کد می‌کند، روی ۲۲q۱۱ قرار دارد. کروموزوم فیلادلفیا در اثر جابه‌جایی دوطرفه کروموزومی در این ناحیه ایجاد می‌شود. BCR-ABL فعالیت تیروزین کیناز سرشتی داشته سبب تزايد تنظیم نشده سلول‌های بنیادی خون‌ساز، رها شدن سلول‌های نابالغ از مغز استخوان و سرانجام CML می‌شود.

فنتوتیپ و سیر طبیعی

CML نوعی بیماری دو یا سه مرحله است. مرحله ابتدایی یا مزمن با شروع تدریجی خستگی، بی‌حالی، ضعف، کاهش وزن و بزرگی خفیف تا متوسط طحال می‌شود. در مرحله بعدی پیشرفت CML سبب پیدایش تغییرات کروموزومی دیگری در

آتروفی قشر مغز، پلاک‌های نوریتی خارج سلول حاوی (APOE، AB42/43)، رسوبات آمیلوئید در جدار شریان‌های مغزی و کلافه‌های نوروفیبریلاری داخل نورونی متشکل از پروتئین tau بسیار فشرده، است.

فنتوتیپ و سیر طبیعی

AD با از دست رفتن پیشرونده، حافظه کوتاه‌مدت، تفکر انتزاعی، تمرکز، زبان، درک بینایی و عملکرد بینایی - فضایی مشخص می‌شود. AD با نارسایی جزئی حافظه شروع می‌شود و به فراموشکاری خوش خیم نسبت داده می‌شود و در نهایت بیماران دیگر قادر به کار کردن نبوده و در نهایت اکثر بیماران دچار سفتی عضلات، موتیسم و بی‌اختیاری و خصوصیات پارکنسیون است. مرگ معمولاً ناشی از سوءتغذیه، عفونت یا بیماری قلبی رخ می‌دهد. سن بالا، سابقه خانوادگی، جنس مؤنث و سندرم داون، مهم‌ترین عوامل خطر ساز برای AD هستند.

سرطان ارثی پستان و تخمدان

پاتوژنز

BRCA1 و BRCA2 پروتئین‌هایی را رمز می‌کنند که با تنظیم ترمیم DNA، فعال کردن رونویسی و چرخه سلولی، انسجام ژنومی را حفظ می‌کنند. جهش در این ژن‌ها عمدتاً به نئوپلازی‌های پستان و تخمدان مستعد می‌کند.

پیدایش تومور در حاملین جهش‌های رده زاینده BRCA1 و BRCA2 تابع فرضیه «دوضربه‌ای» است. یعنی بر اثر هیپرمیتلاسیون یا جهش داخل ژنی آلل دوم نیز فاقد عملکرد می‌شود.

فنتوتیپ و سیر طبیعی

جهش در BRCA1 موجب افزایش خطر سرطان پروستات و کولون نیز می‌شوند به‌طور مشابه، علاوه بر سرطان تخمدان و پستان جهش در رده زاینده BRCA2، خطر سرطان‌های پروستات، پانکراس، مجاری صفراوی، کیسه صفرا و پستان در آقایان را افزایش می‌دهد.

جنس مؤنث، سن و سابقه خانوادگی مهم‌ترین عوامل خطر ساز برای سرطان پستان هستند.

بیماری شارکوت - ماری - توت نوع ۱A

(CMT1A)

پاتوژنز

PMP22 نوعی گلیکوپروتئین انتگرال غشایی می‌باشد که در دستگاه عصبی محیطی نقش کلیدی در متراکم کردن میلین دارد.



GBS ژنتیک

CF را می‌توان با دیدن جهش در CFTR از طریق بررسی‌های پرز کوریونی یا آمنیوسنتز قبل از تولد تشخیص داد.

دستروقی عضلانی دوشن (DMP)

پاتوژنز

DMP نوعی میوپاتی پیشرونده وابسته X است که به علت جهش در ژن DMP ایجاد می‌شود. DMP، دستروفین را کد می‌کند که نوعی پروتئین داخل سلولی می‌باشد و عمدتاً در عضلات صاف، اسکلتی و قلبی و نیز در برخی نورون‌های مغزی بروز می‌یابد.

فنتیپ و سیر طبیعی بیماری

در جنس مذکر، سبب نوعی میوپاتی پیشرونده می‌شود که منجر به ضعف و تحلیل رفتن عضلات می‌شود. ضعف عضلانی از عضلات کمر بند لگنی و خم‌کننده‌های گردن شروع می‌شود و به‌طور پیشرونده‌ای کمر بند شانه‌ای و عضلات دیستال اندام‌ها و تنه را درگیر می‌کند تا سن ۵ سالگی اکثر بیماران از مانور گورز^۱ استفاده می‌کنند و هیپروتروفی کاذب ساق پا دارند و تا سن ۱۲ سالگی اکثر بیماران محدود به صندلی چرخ‌دار هستند. اکثر بیماران به علت اختلال عملکرد ریوی و پنومونی فوت می‌کنند (میانگین سنی در هنگام فوت ۱۸ سال است). ضعف قلبی، اتساع ایلتوم و معده، فلج مثانه، همچنین بهره متوسط هوشی تقریباً یک انحراف معیار پایین‌تر از میانگین و درجانی عقب‌ماندگی ذهنی (در ۱/۳ بیماران)، از دیگر اختلالات DMD هستند.

در بیماران مؤنث، سن بروز و شدت DMD وابسته به نحوه غیرفعال شدن X است، خانم‌های حامل صرف‌نظر از علائم بالینی ضعف عضلات اسکلتی، اختلالات قلبی مانند کاردیومیوپاتی اتساعی، اتساع بطن چپ و k تغییرات نمودار قلبی را نشان می‌دهند. در حال حاضر هیچ درمان مؤثری برای DMD وجود ندارد.

پولیپوز آدنوماتوی خانوادگی^۲ (APC)

APC رونویسی، چسبندگی سلولی، اسکلت سلولی میکروتوبولی، مهاجرت سلولی، آپوپتوز و تزاید سلولی را تنظیم می‌کند. این پروتئین، مجموعه‌هایی را با چندین پروتئین مختلف مانند بتاکاتنین تشکیل می‌دهد. در انسان برای ایجاد آدنوم هر دو آل APC غیرفعال می‌شوند.

از دست رفتن عملکرد APC موجب ظهور سلول‌های گرفتار N دیس پلاستیک در روده می‌شود این سلول‌ها سرطانی نیستند و

داخل سلول‌های توموری، لکوسیتوز، کم‌خونی، ترومبوسیتوز یا ترومبوسیتونی پیشرونده، بزرگی پیشرونده طحال، تب و ضایعات استخوانی است. بحران بلاستی، نوعی لوئمی حاد است که در آن بلاست‌ها می‌توانند میلوئید، لنفوئید، در اریترئوئید یا نامتمايز باشند مرحله تسريع شده، حد واسط بين مرحله مزمن و بحران بلاستی است. ۸۵ درصد بیماران در مرحله مزمن تشخیص داده می‌شوند.

پیوند مغز استخوان (BMT) آلونیک تنها درمان علاج‌بخش شناخته شده است و در صورت عدم امکان BMT، معمولاً با اینترفرون آلفا درمان می‌کنند به دلیل مرگ‌آور بودن بحران بلاستی، مرگ به موازات پیشرفت به بحران بلاستی قرار دارد. خطر توارث CML، صفر است.

فیبروز کیستیک

پاتوژنز

CFTR، نوعی کانال کلر تنظیم‌شونده با CAMP است که سایر کانال‌های یونی را تنظیم می‌کند. این کانال هیدراتاسیون ترشحات در داخل راه‌های هوایی و مجاری عرق را از طریق دفع کلر و مهار برداشت سدیم حفظ می‌کند. ترشحات بی‌آب و چسبندگی در ریه‌های بیماران مبتلا به CF، جلوی کلیترانس موکوسی - مژگی را می‌گیرد، عملکرد پپتیدهای طبیعی ضد میکروبی را مهار کرده، سبب مسدود شدن راه‌های هوایی می‌شوند. که سبب به راه افتادن چرخه‌های راجعه عفونت، التهاب و تخریب بافتی و کاهش بافت ریوی دارای عملکرد و سرانجام نارسایی تنفسی می‌شود.

از دست رفتن قدرت حمل کلر توسط CFTR به داخل مجرای پانکراس، هیدراتاسیون ترشحات را محتمل کرده سبب احتباس آنزیم‌های برون‌ریز در پانکراس و نهایتاً فیبروز پانکراس می‌شود. CFTR، برداشت سدیم و کلر را از عرق در هنگام عبور از مجاری عرق تنظیم می‌کند، در غیاب CFTR، میزان کلر سدیم عرق افزایش یافته سبب بروز «سندرم بچه‌نمکی» و آزمایش تشخیصی کلر عرق می‌شود.

CF به‌طور کلاسیک در اوایل کودکی تظاهر می‌یابد. ایلئوس کولونوم، مشکلات تنفسی مزمن، نارسایی پانکراس برون‌ریز و آروزپرمی از علائم CF هستند. اکثر بیماران به علت نارسایی تنفسی و قلبی ریوی بین ۳۰ تا ۴۰ سالگی فوت می‌کنند.

CF یک بیماری اتوزومی مغلوب بوده که با جهش در هر دو آل مشخص می‌شود. ارتباط بین آل‌های جهش‌یافته خاص CFTR و شدت بیماری تنها در مورد نارسایی پانکراس دیده می‌شود.

در حال حاضر هیچ درمان علاج‌دهنده‌ای برای CF وجود ندارد. تنها درمان مؤثر برای نارسایی تنفسی در CF آن پیوند ریه است.

1. Gowers maneuver

2. Familial Adenomatous Poly Posis



فصل ۹ | بیماری‌ها و اصول ژنتیکی آنها

روی این سلول‌ها ایجاد می‌شود اما نهایتاً این سلول‌ها از طریق پاره کردن کلاهیک فیبرو و زمینه تشکیل ترومبوس را ایجاد می‌کنند. این تشکیل ترومبوس، از علل شایع سکته‌های مغزی و قلبی است.

فنتوپ و سیر طبیعی

هیپرکلسترولمی زودرس‌ترین یافته در FH است که معمولاً در بدو تولد تظاهر می‌کند. قوس قرنیه، گزانتوم‌های تاندونی، پلی‌آرتریت و تنوسینوویت غیرپیشرونده راجعه از دیگر علائم بیماران مبتلا به FH است. همچنین پیدایش CHD وابسته به سن و جنس نیز در میان هتروزیگوت‌های FH مشاهده شده است.

سندرم X شکننده

سندرم X شکننده نوعی اختلال عقب‌ماندگی ذهنی وابسته به X است که به علت جهش‌هایی در ژن FMRI روی XP77.3 ایجاد می‌شود.

پاتوزن

فراورده ژن FMRI، یعنی Fmrp، در نورون‌ها به فراوانی یافت می‌شوند. بیش از ۹۹ درصد جهش‌های FMRI، گسترش تکرار توالی (CGG)n در ناحیه ترجمه نشده ۵' ژنی هستند. معمولاً هیپرمتیلاسیون در این توالی تکراری و هر توالی پیشبر FMRI مجاور آن مشاهده می‌شود. هیپرمتیلاسیون پیشبر، FMRI ما غیرفعال می‌کند و موجب از دست رفتن بروز FMRP می‌شود.

فنتوپ و سیر طبیعی

سندرم X شکننده موجب عقب‌ماندگی ذهنی متوسط در مردان مبتلا و عقب‌افتادگی ذهنی خفیف در زنان مبتلا می‌شود. بیماران مبتلا به این سندرم، طول عمر طبیعی دارند، خصوصیات فیزیکی مشخص در مردان پس از بلوغ قابل رؤیت است.

کمبود گلوکز ۶ - فسفات و دهیدروژناز (جهش G6PD)

کمبود G6PD اختلالی وابسته به X در هموستاز آنتی‌اکسیدان‌ها است که بر اثر جهش‌هایی در ژن G6PD ایجاد شده و سبب استعداد ارثی همولیز می‌شود. افراد هتروزیگوت برای کمبود G6PD تا حدی در برابر مالاریا مقاوم‌اند که سبب شیوع ۵ تا ۲۵ درصدی این بیماری از مناطق بومی مالاریا شده است.

1. Chronic Heart Disease
2. Promoter

باید جهش‌های پیکری دیگری پیدا کنند تا به سمت سرطان پیش بروند.

فنتوپ و سیر طبیعی

FAP با صدها تا هزاران پولیپ آدنوماتوی کولون مشخص می‌شود. تشخیص آن به‌طور بالینی به واسطه وجود بیش از ۱۰۰ پولیپ آدنوماتوی کولورکتال یا بین ۱۰ تا ۱۰۰ پولیپ در فردی دارای خویشاوند مبتلا به FAP است. اما این مسئله قابل ذکر است که بیماران دچار جهش در رده زاینده APC لزوماً دچار آدنوم یا سرطان کولورکتال نیستند بلکه صرفاً مستعد می‌گردند.

در بین گونه‌های موشی دارای جهش APC، آل‌های نوعی فسفولیپاز A2 تعداد آدنوم‌ها را تغییر می‌دهد، همچنین عوامل اصلاح‌کننده مشابهی سبب ایجاد خصوصیات بالینی نامتشابه در بین بیماران دچار جهش‌های یکسان رده زاینده می‌شود. مطالعات افزایش خطر تومورهای کولورکتال در صورت مصرف غذاهای حاوی چربی زیاد را به اثبات رسانده‌اند، بنابراین با فرض مکانیسم مشترک تومورزایی، رژیم غذایی نیز احتمالاً در FAP نقش دارد. درمان قطعی پس از پیدایش پولیپ‌ها به‌صورت کولکتومی کامل همراه با کشیدن ایلئوم به داخل مقعد است. همچنین سیگموئیدوسکوپی هر ۱ تا ۲ سال یکبار از سن ۱۰ تا ۱۲ سالگی آغاز می‌شود.

هیپرکلسترولمی خانوادگی (FH)

FH، نوعی اختلال اتوزومی غالب متابولیسم کلسترول و چربی می‌باشد که بر اثر جهش در گیرنده لیوپروتئین با دانسیته پایین (LLR) ایجاد می‌شود.

پاتوزن

گیرنده LDL نوعی گلیکوپروتئین بین‌غشایی است که عمدتاً در کبد و قشر آدرنال بروز می‌یابد و نقش کلیدی در هموستاز کلسترول ایفا می‌کند. گیرنده‌های LDL کبد، تقریباً ۵۰ درصد IDL و ۶۶ تا ۸۰ درصد LDL را از طریق آندوسیتوز از جریان خون پاک می‌کنند.

جهش‌های هموزیگوت و هتروزیگوت LDLR کارایی آندوسیتوز IDL و LDL را کاهش می‌دهند و با افزایش تولید LDL از IDL و کم کردن پاکسازی کبدی LDL، موجب تجمع LDL پلاسما می‌شوند. آندوسیتوز LDL اکسیدشده توسط ماکروفاژها و هستیوسیت‌ها سبب آتروسکلروز می‌شود. منوسیت‌ها با ارتشاح در شریان و آندوسیتوز LDL و آندوسیتوز LDL اکسید شده، سلول‌های کف‌آلود را تشکیل می‌دهد در ابتدا کلاهیک فیبرو بر



GBS ژنتیک

در حال حاضر هیچ درمان قطعی به جز پیوند کبد برای هموفیلی A و B وجود ندارد.

بیماری هیرشپرونک

بیماری هیرشپرونک (HSCR) فقدان مادرزادی سلول‌های گانگلیونی پاراسمپاتیک در شبکه زیرمخاطی و میان‌تريک در طول قسمت متغیری از روده است. گسترش آگانگلیوز از اسفنگتر داخلی مقعد تا قسمت پروگزیمال خم طحالی به عنوان **بیماری قطعه بزرگ** نامیده می‌شود، در صورتی که آگانگلیوز آگانگلیوز محدود به خم طحالی به عنوان بیماری قطعه کوتاه تقسیم‌بندی می‌شود. بیماری قطعه بلند، یک اختلال اتوزومی غالب با نفوذ اندک و اختلال قطعه کوتاه یک اختلال اتوزومی مغلوب یا چندژنی است.

پاتوژنز

HSCR در اثر توقف ناقص مهاجرت سلول‌های واگی ستیغ عصبی در پسین روده به وجود می‌آید فقدان سلول‌های گانگلیونی باعث کاهش پریستالتیسس و انسداد روده می‌شود. RET ژن اصلی برای ایجاد HSCR است.

فنتیپ و سیر طبیعی بیماری

بیماران دچار HSCR در اوایل زندگی خود را به صورت اختلال در حرکات روده نشان می‌دهند و در دفع مکنونوم مشکل دارند. بعد از دوره نوزادی، بیماران بیماری خود را به صورت یبوست، اتساع شکمی، تهوع یا گاهی اسهال بروز می‌دهند. HSCR به نسبت ۴ به یک در افراد مذکر نسبت به افراد مؤنث دیده می‌شود.

هولوپروزنسفالی (HPT)

HPT شایع‌ترین نقص مادرزادی مغز انسان است. HPE ناشی از علل متعددی مانند اختلالات کروموزومی، تک‌ژنی و عوامل طبیعی (مانند دیابت مادر) هستند که به صورت اتوزومی غالب، اتوزومی مغلوب، یا وابسته به X نشان می‌دهند.

پاتوژنز

خارپشت صوتی^۲، نوعی پروتئین پیام‌دهنده ترشح‌شده لازم برای طرح‌بندی تکاملی در پستانداران و نیز حشرات است که مسئول تقریباً ۵ درصد کل موارد HPE غیرسندرمی و ۳۰ تا ۴۰ درصد موارد HPE اتوزومی غالب غیرسندرمی خانوادگی است.

پاتوژنز

G6PD، اولین آنزیم در **شانت هگزوز منوفسفات** است، این شانت مسیر مهمی برای تولید نیکوتین آمید دی‌نوکلئوتید فسفات (NADPH) است. NADPH برای بازسازی گلوکاتایون احیا شده مورد نیاز برای سم‌زدایی اکسیدکننده‌ها به کار می‌رود. در کمبود NADPH و در نتیجه کمبود گلوکاتایون، اکسیداسیون و تجمع پروتئین‌های داخل سلولی سبب ایجاد گلبول‌های قرمز سفتی می‌شود که به راحتی قابل همولیز می‌شوند.

فنتیپ و سیر طبیعی بیماری

کمبود G6PD اکثراً به صورت زردی نوزادی یا کم‌خونی همولیتیک حاد تظاهر می‌کند. اوج بروز زردی نوزادی در طی روزهای ۲ و ۳ زندگی است. حملات کم‌خونی معمولاً ظرف چند ساعت از یک استرس اکسیداتیو آغاز می‌شوند. عفونت‌های ویروسی و باکتریایی، شایع‌ترین عوامل برانگیزنده هستند. فائوسیم ناشی از همولیز ثانویه در خوردن باقلا در بیماران دچار اشکال شدیدتر کمبود G6PD دیده می‌شود، باقلا حاوی بتاکیلوزیدهایی است که اکسیدکننده‌های طبیعی می‌باشند.

کمبود G6PD، علاوه بر زردی نوزادی و آنمی همولیتیک حاد ندرتاً باعث هائومی همولیتیک غیراسفروسیتیک مزمن یا مادرزادی می‌شود. هموفیلی A و B، اختلالات انعقادی وابسته به X هستند که به ترتیب بر اثر جهش‌هایی در ژن‌های F8C و F9 ایجاد می‌شوند. جهش‌های F8C موجب کمبود یا اختلال عملکرد عامل انعقاد VIII و جهش‌های F9 سبب کمبود یا اختلال عملکرد عامل انعقادی IX می‌شوند.

پاتوژنز

فاکتورهای IX و VIII انعقادی مجموعه‌ای تشکیل می‌دهند که عامل انعقادی X را فعال می‌کند و عامل X فعال به نوبه خود عامل IX و VIII بیشتری را فعال می‌نماید. عامل IX به عنوان پرتناز و عامل VIII به عنوان کوفاکتور عمل می‌کند. شایع‌ترین جهش در هموفیلی، نوعی وارونه‌شدگی است که انتهای کربوکسیلی عامل VIII را حذف می‌کند.

از نظر بالینی هموفیلی A و B غیرقابل افتراق‌اند و هر دو با خون‌ریزی به داخل بافت‌های نرم، عضلات مشخص می‌شوند تنها راه افتراق این دو از طریق سنجش سطح فعالیت عامل VIII و IX می‌باشد. آنهایی که بیماری شدیدی دارند، معمولاً در دوره نوزادی به علت هماتوم شدید سر یا خون‌ریزی طولانی تشخیص داده می‌شوند.



فصل ۹ | بیماری‌ها و اصول ژنتیکی آنها

دیابت شیرین وابسته به انسولین

IDDM (که گاهی دیابت تیپ ۱ نامیده می‌شود) ناشی از تخریب خودایمن سلول‌های جزیره‌ای بتایانکراس است که در اثر استعداد ژنتیکی و آسیب محیطی بعدی ایجاد می‌شود، جایگاه HLA مسئول ۳۰ تا ۶۰ درصد استعداد ژنتیکی برای IDDM است، آلل DQB*0201 با DR3 و آلل DQB*0302 که با DR4 جدا می‌شود ظاهراً آلل‌های اصلی مستعدکننده هستند و در مقابل، DQB*0602 که با DR2 جدا می‌شود، ظاهراً یک آلل حفاظت‌کننده است. شواهد محیطی شامل همبستگی کمتر از ۵۰ درصد بین دو قلوهای تک‌تخمکی، تنوع فصلی در بروز بیماری و افزایش بروز دیابت در بین کودکان دچار سرخچه مادرزادی است، تقریباً ۸۰ تا ۹۰ درصد بیماران تازه تشخیص داده شده مبتلا به IDDM، آنتی‌بادی سلول‌های جزیره‌ای دارند.

فنتیپ و سیر طبیعی

زودرس‌ترین نشانه بیماری با پیدایش آنتی‌بادی‌های حوزه ضد جزیره‌ای هنگامی است که گلوکز خون، تحمل گلوکز، پاسخ انسولین به گلوکز، طبیعی هستند. به دنبال این نشانه به ترتیب کاهش عمل گلوکز اما طبیعی بودن گلوکز ناشتا که در نهایت به هیپرگلیسمی ناشتا بروز می‌کند، اما هنوز انسولین به میزان کافی برای جلوگیری از کتوز تولید می‌شود این مرحله دیابت شیرین غیر وابسته به انسولین (NIDDM) هستند. سرانجام، تولید انسولین به زیر آستانه بحرانی می‌رسد و بیماران وابسته به مکمل انسولین خارجی و مستعد کتواسیدوز می‌شود. بیماران جوان‌تر عموماً سریع‌تر از بیماران مسن‌تر این مراحل را طی می‌کنند. از دست رفتن تولید انسولین درون‌زاد سبب مشکلات زیادی چون آترواسکلروز، نوروپاتی محیطی، بیماری کلیوی، کاتاراکت و رتینوپاتی می‌شود تقریباً ۵۰ درصد بیماران به علت نارسایی کلیه فوت می‌کنند.

پیوند پانکراس یا سلول‌های جزیره‌ای به دلیل کمبود بافت برای پیوند و عوارض سرکوب ایمنی درمانی محدود است و لذا اکثر بیماران سعی در کنترل قاعده قندخون از طریق تزریق انسولین خارجی می‌باشد.

سندرم مارفان

سندرم مارفان نوعی اختلال اتوزومی بافت همبند و ناشی از جهش‌هایی در ژن فیبریلین ۱ (FBN1) است.

پاتوژنز

FBN1، نوعی گلیکوپروتئین خارج سلولی با توزیع منتشر به

فنتیپ و سیر طبیعی

HPE به انواع فاقد لوب (عدم وجود شیار بین نیمکره‌ای)، HPE نیمه‌لوبی (صرفاً شیار بین نیمکره‌ای خلفی)، HPE لوبی (جداشدگی بطن‌ها و جداشدگی تقریباً کامل قشر مخ)، تالاموسی تقسیم شده، دیسنژنی جسم پینه‌ای، هیپوپلازی پیازها و مسیرهای بینایی و دیسنژنی هیپوفیز، از مالفورماسیون‌های رایج‌اند. خصوصیات بدشکلی مرتبط با HPE عبارتند از: کوچکی یا بزرگی سر، آنوفتالمی یا میکروفتالمی، هیپو/هیپرتلوریسم، بینی بدشکل، ناهنجاری‌های کام، زبان کوچک دو شاخه وجود یک دندان پیشین منفرد و فقدان فرنولوم لب فوقانی و علاوه بر تأخیر تکامل، بیماران غالباً دچار تشنج، اختلال عملکرد مغزی و اختلال تنظیم خواب هستند. اگرچه توارث HPE به صورت اتوزومی مغلوب و وابسته به X گزارش شده است، اکثر خانواده‌های دارای شیوه توارث مشخص شده، توارث اتوزومی غالب نشان می‌دهند.

HPE شدید را می‌توان با سونوگرافی پیش از تولد در طی هفته‌های ۱۶ تا ۱۸ بارداری شناسایی کرد. دخترها ۲ برابر پسرها مبتلای می‌شوند.

بیماری‌ها هانتینگتون (جهش HD)

جهش‌های بیماری‌زا در ژن هانتینگتن^۱ ناشی از بسط یک توالی تکراری CAG کدکننده پلی‌گلوتامین در اگزون ۱ هستند. گسترش مسیر پلی‌گلوتامینی HD، ظاهراً سبب کسب عملکرد مضر می‌شود. آتروفی منتشر شدید نئواستریاتوم^۲ (علامت اصلی بیماری هانتینگتون)، اختلال عملکرد نورونی آتروفی منتشر مغز، تغییرات در سطوح گیرنده‌های عصبی، تجمعات هسته‌ای و سیتوپلاسمی نورون‌ها از علائم هانتینگتون است. بروز علائم در پی مرگ نورونی رخ می‌دهد.

فنتیپ و سیر طبیعی

سن بیمار در شیوع بیماری، نسبت عکس با تعداد تکرارهای CAG در HD وارد و تقریباً ۱/۳ بیماران با اختلالات روانی و ۲/۳ با ترکیبی از اختلالات شناختی و حرکتی را بروز می‌دهند. «کره» که با پرش‌های غیرتکراری و غیردوره‌ای که به طور ارادی قابل سرکوب کردن نیستند مشخص می‌شود، در بیش از ۹۰ درصد از بیماران شایع‌ترین حرکت غیرارادی است. اما زبان معمولاً دیرتر از سایر اعمال شناختی درگیر می‌شوند. متأسفانه در حال حاضر هیچ درمان قطعی برای هانتینگتون وجود ندارد.

1. Huntington (HD)
2. Neostriatum



GBS ژنتیک

کاهش وزن، افزایش فعالیت بدنی و تغییرات رژیم غذایی، با بهتر کردن چشم‌گیر حساسیت به انسولین و به همراه کنترل دقیق انسولین بهترین راه اداره بیماری است.

بیماری کلیه پلی کیستیک (ADPKD)

ADPKD، از نظر ژنتیکی، ناهمگن است. تقریباً ۸۵ درصد بیماران، جهش‌های در ژن PKD۱ (ADPKD-۱) دارند.

پاتوزنز

PKD1، پلی سیستین-۱ و PKD2، پلی سیستین-۲ را کد می‌کند که نوعی پروتئین انتگرال غشایی و شبیه کانال‌های $\alpha 1$ کلسیمی و سدیمی فعال شود، توسط ولتاژ هستند. ممکن است این دو پروتئین به عنوان بخشی از یک مجموعه چندواحدی ناهمگن با یکدیگر تعامل کنند.

تشکیل کیست در ADPKD، ظاهراً تابع یک مکانیسم «دو ضربی» است، یعنی هر دو آلل PKD۱ یا PKD۲ باید عملکرد خود را از دست بدهند تا کیست به وجود آید.

فنتیپ و سیر طبیعی

ADPKD، عموماً در دهه سوم یا چهارم بروز می‌کند. عفونت‌های دستگاه ادراری، هماچوری، انسداد مجاری ادراری، شپاداری، خون‌ریزی داخل کیست کلیوی، درد پهلو حاصل از توده‌های کلیوی از علائم مورد شکایت هستند. فشارخون بالا که از آثار ثانویه ایسکمی داخل کلیوی و فعال شدن سیستم زمین - آنژیوتانسین است.

مبتلایان به ADPKD-۲ در مقایسه با مبتلایان ADPKD-۱ بیماری خفیف‌تری دارند. علاوه بر کیست‌های کلیوی، کیست‌های کبد، پانکراس، تخمدان، طحال و آنوریسم‌های داخل مغزی، پرولاپس دریچه میترال و دیورتیکول‌های کولون نیز در مبتلایان به این بیماری دیده می‌شود.

کیست‌های کبد در ADPKD-۱ و ADPKD-۲ شایع‌اند درحالی‌که کیست‌های پانکراس عموماً در ADPKD-۱ دیده می‌شوند.

کلیه پلی کیستیک بیماری اتوزومی غالب است در نتیجه مبتلایان به ADPKD در هر بارداری ۵۰ درصد احتمال داشتن فرزندی مبتلا را خواهند داشت.

سندرم پرادر-ویلی (pws)

pws ناشی از فقدان ژن‌های $q13 - 15q11$ مشتق از پدری حاصل می‌شود.

نام فیبریلین ۱ را کد می‌کند. تولید فیبریلین ۱ جهش‌یافته، تشکیل میوفیبریل‌های طبیعی را مهار می‌کند. جهش‌های FBN۱ سبب سندرم مارفان نوزادی، آرکتوداکتیلی خانوادگی، عدسی نابه‌جا با توارث اتوزومی غالب، فنوتیپ MASS و خصوصیات اسکلتی مجزای شبه‌مارفانی می‌شود.

فنوتیپ و سیر طبیعی

قد بلند نامتناسب، آرکتوداکتیلی، بدشکلی‌های قفسه سینه، اسکولیوز شلی مفصلی و باریکی کام، اختلالات چشمی شامل: عدسی نابه‌جا، قرینه صاف، افزایش طول کره چشم و هیوپلازی عنبیه، اختلالات قلبی عروقی شامل: پرولاپس دریچه میترال، نارسایی آئورت و اتساع و پارگی آئورت صعودی، اختلالات ریوی شامل: پنوموتوراکس خودبه‌خودی، جناب‌های قله ریه، اختلالات پوستی شامل استریای آتروفیک و فتق‌های عودکننده در این بیماری دیده می‌شود. بسیاری از خصوصیات سندرم مارفان، با افزایش سن پدیده می‌شوند. علل اصلی مرگ زودهنگام در مبتلایان به سندرم مارفان عبارتند از: نارسایی قلبی به علت نارسایی آئورت و شکافته شدن و پاره شدن آئورت.

دیابت شیرین غیر وابسته به انسولین (NUDDM)

NIDDM مسئول ۸۰ تا ۹۰ درصد موارد دیابت شیرین است؛ گرچه استعداد ژنتیکی پیش‌نیاز NIDDM است. بروز بالینی این بیماری عمدتاً توسط عوامل محیطی تعیین می‌شود. NIDDM، ناشی از بی‌نظمی ترشح انسولین و مقاومت به اثر آن است. هیپرگلیسمی پایدار، حساسیت سلول‌های جزیرهای بتا را از بین می‌برد، به گونه‌ای که برای یک سطح خونی خاص گلوکز، انسولین کمتری آزاد می‌شود.

فنوتیپ و سیر طبیعی

NIDDM معمولاً افراد چاق را در میانسالی یا بعد از آن گرفتار می‌کند. این بیماران برخلاف مبتلایان به IDDM، دچار کتواسیدوز نمی‌شوند. NIDDM از نظر بالینی به سه مرحله تقسیم می‌شود: ۱) علی‌رغم مقاومت به انسولین، گلوکز پلاسما طبیعی باقی می‌ماند. ۲) با وجود افزایش غلظت انسولین، هیپرگلیسمی پس از صرف غذا ایجاد می‌شود. ۳) کاهش ترشح انسولین موجب هیپرگلیسمی ناشتا و دیابت آشکار می‌شود. علاوه بر هیپرگلیسمی، تنظیم نادرست متابولیسم ناشی از اختلال عملکرد سلول‌های بتا و مقاومت به انسولین سبب آترواسکروز، نوروپاتی محیطی، بیماری کلیوی، کاتاراکت و رتینوپاتی می‌شود.



فصل ۹ | بیماری‌ها و اصول ژنتیکی آنها

پاتوزنز

بسیاری از ژن‌های بروز یافته به وسیله $q13 - 15q11$ پدری توسط قطعه مادری بروز نمی‌یابند و برعکس، این پدیده اثر گذاری نامیده می‌شود: از دست رفتن ژن‌های بروز یافته در پدر در اثر مکانیسم‌هایی چون حذف‌شدگی و دی‌زومی تک‌والدی مادری، جهش‌هایی در عناصر کنترل کننده اثر گذاری ایجاد می‌شود.

فنتوپ و سیر طبیعی

هیپوتونی شدید، مشکلات تغذیه‌ای، کم کاری غدد جنسی و نهان بیضگی در اوایل شیرخوارگی ظاهر می‌شوند. در میان این علائم هیپوتونی با گذشت زمان بهتر می‌شود. اکثر کودکان مبتلا به pws تأخیر تکامل حرکتی و زبانی عقب افتادگی ذهنی و نیز ناتوانی‌های شدید در یادگیری را نشان می‌دهند.

ناهنجاری‌های دیگر مرتبط با pws عبارتند از: کوتاهی قد، اسکولیوز، پوکی استخوان، بدشکلی‌هایی چون قطر کم پیشانی، چشم‌های بادامی، دهان سه گوش و دست و پای کوچک است. همچنین بسیاری از بیماران، کمبود رنگدانه در چشم و پوست نشان می‌دهند.

رژیم غذایی و ورزش اساس کنترل چاقی محسوب می‌شوند. رفتار درمانی و داروهای مهار کننده، مهار کننده برداشت مجدد سروتونین، مؤثرترین درمان‌های موجود برای اختلال رفتاری هستند.

رتینوبلاستوم

رتینوبلاستوم (RB)، نوعی سرطانی روبانی نادر با منشأ شبکیه‌ای است که در اثر جهش RBI ایجاد شده و با الگوی اتوزومی غالب به ارث می‌رسد.

پاتوزنز

پروتئین رتینوبلاستوم (Rb)، نوعی سرکوبگر تومور است که نقش مهمی در تنظیم پیشرفت سلول‌های در حال تزاید در چرخه سلولی و خروج سلول‌های در حال تمایز از چرخه سلولی ایفا می‌کند، پس از توارث یک آلل جهش یافته یا ایجاد جهش پیکری روی یک آلل، آلل دیگر RB1 نیز باید عملکرد خود را از دست بدهد تا سلول به طور کنترل نشده تکثیر پیدا کند و به رتینوبلاستوم تبدیل شود.

فنتوپ و سیر طبیعی

۷۰ درصد بیماران دچار رتینوبلاستوم یک طرفه و ۳۰ درصد دوطرفه‌اند. تمام افراد مبتلا به بیماری دوطرفه، جهش‌های RB1 رده زاینده دارند، اما تمام افراد دارای جهش‌های رده زاینده،

دچار بیماری دوطرفه نمی‌شوند. بیماری تقریباً در ۸۰ تا ۹۵ درصد بیماران قبل از ۵ سالگی تشخیص داده می‌شوند. در صورت عدم درمان، تقریباً همواره کشنده است، اما با درمان مناسب، بیش از ۹۰-۸۰ درصد بیماران ۵۰ سال پس از تشخیص، عاری از بیماری می‌شوند.

بیماران دارای جهش‌های RB1 رده زاینده، افزایش واضح خطر نئوپلاسم‌های ثانویه نشان می‌دهند، شایع‌ترین نئوپلاسم‌های ثانویه، استئوسارکوم، سارکوم‌های بافت نرم و ملانوم هستند. اهداف درمان رتینوبلاستوم، علاج بیماری و حفظ ریه در حد امکان است.

وارونگی جنسی یا جنسیت معکوس

در بیماران دچار دیس‌ژنزی کامل گنادی، جهش‌های نقطه‌ای، حذف‌شدگی‌ها، یا جابه‌جایی‌های SRY شایع‌ترین علت وارونگی جنس هستند.

پاتوزنز

SRY، نوعی پروتئین است که با خم کردن DNA ساختمان کروماتین را تغییر می‌دهد. SRY برای تشکیل دستگاه تناسلی مردانه لازم است و فقدان آن، تشکیل دستگاه تناسلی زنانه را مقصور می‌سازد، نوعی جابه‌جایی SRY از Yp به Xp در افراد مذکر XX دیده می‌شود، علاوه بر SRY، کروموزوم Y حاوی سه جایگاه عامل آروسپرمی‌ست که برای تکامل طبیعی اسپرم لازمند. فقدان این جایگاه‌ها، ناباروری مردان $XXSRY^+$ را تا حدی توجیه می‌کند. تکامل اووسیت‌ها نیز تنها نیازمند یک کروموزوم X منفرد است. اما حفظ آن اووسیت مستلزم وجود هر دو کروموزوم است. لذا ناباروری خانم‌های XY نیز با فقدان کروموزوم X دوم توجیه می‌شود.

فنتوپ و سیر طبیعی

افراد مذکر XX و SRY^+ ، خیلی از خصوصیات سندرم کلاین فلتز شامل کم کاری غدد جنسی، آروسپرمی نشان می‌دهند اما برخلاف بیماران کلاین فلتز، دارای قد و هوش طبیعی هستند. نوترکیبی غیرقانونی جدید، شایع‌ترین علت پیدایش افراد مذکر SRY^{XX} و مؤنث SRY^{XY} است به هر حال ابتلا به این بیماری به ندرت دیده می‌شود.

کم‌خونی سلول داسی

بیماری سلول داسی در اثر جهش بدمعنی در ژن زیر واحد بتا و قرار گرفتن والین به جای اسید گلوتامیک در اسید آمینه ۱ ایجاد می‌شود. هموزیگوت بودن برای جهش سلول داسی، بر خورداری از



GBS ژنتیک

اول آغاز و پیش می‌رود و با لکه قرمز آلبالویی در ته چشم همراه است. زوال بیشتر در طول زندگی موجب decerebrate، مشکلات بلع، بدتر شدن تشنجات و نهایتاً حالت نباتی بدون پاسخ‌دهی می‌شود.

در پایان دهه اول، اکثر بیماران دچار اسپاسم و تشنج شده‌اند، آتروفی عصب بینایی و رتینیت پیگمنتوزا اغلب در مراحل انتهایی سیر بیماری ابعاد می‌شود. تشخیص با نشان دادن فقدان هگزوز آمینیداز A یا بررسی جهش HEA می‌باشد. درمان بر اداره ملایم و مراقبت تسکینی بیمار متمرکز و لیتیوم و درمان با شوک الکتریکی مؤثرترین روش‌ها است. تشخیص قبل تولد، متکی بر شناسایی جهش‌های HEXA یا کمبود HEA در بافت‌های جنینی مانند پرزهای کوریونی یا آمیوسیت‌ها است.

تالاسمی

نوعی کم‌خونی اتوزوم مغلوب است که به‌علت کمبود ساخت زنجیره گلوبین α یا β نسبت به زنجیره دیگر ایجاد می‌شود. به‌علت تولید ناکافی Hb و تجمع نامتعادل زیرواحدهای گلوبین است. باعث هیپوکرومی و میکروسیتوز می‌شود.

شدت تالاسمی، متناسب با شدت عدم تعادل بین α و β گلوبین است. بیماران دچار صفت بتاتالاسمی عموماً نوعی کم‌خونی هیپوکروم میکروسیتی خفیف، هیپرپلازی خفیف مغز استخوان از اریتروئید و گاهی بزرگی کبد و طحال دارند اینها معمولاً بی‌علامت‌اند. در بتاتالاسمی ماژور، بعد کاهش تولید HbF بعد تولد، با کم‌خونی تظاهر می‌کنند، کم‌خونی همولیتیک شدید و خون‌سازی غیرمؤثر موجب عقب‌ماندگی رشد، زردی، بزرگی کبد و طحال و بزرگ شدن مغز استخوان می‌شود. زیادی بار آهن بر اثر تزریقات مکرر و افزایش جذب روده‌ای باعث عوارض قلبی، کبدی و اندوکراین می‌شود.

غربالگری اولیه براساس شاخص‌های RBC و برای بیماران بدون کم‌خونی فقر آهن، با تعیین کمیت HbA₂ یا HbF یا بررسی جهش DNA، یا هر دو تأیید می‌شود. درمان بیماری HbH، درمان شامل تجویز مکمل فولات، اجتناب از داروهای اکسیدکننده و آهن، درمان سریع عفونت و تزریق منطقی خون است. به ندرت برداشتن طحال لازم می‌باشد. درمان بتاتالاسمی، شامل: تزریقات خون، ثلاث کردن آهن، درمان سریع عفونت و غالباً در آوردن طحال است. تنها درمان قطعی موجود، پیوند مغز استخوان می‌باشد.

ترومبوفیلی

اختلال، همه‌نژادی است، شیوع آن با افزایش سن در همه نژادها افزایش می‌یابد سه عامل مستعدکننده عبارتند از: استاز،

آل داسی شکل و نوعی آل هموگلوبین C یا بتاتالاسمی، بیماری کم‌خونی داسی شکل را بروز می‌دهند.

پاتوژنز

هموگلوبین از چهار واحد $\alpha_2\beta_2$ تشکیل شده است. جهش Val6Glu در بتاگلوبولین سبب کاهش حلالیت هموگلوبولین فاقد اکسیژن و تشکیل شبکه‌ای ژلاتینی از پلیمرهای فیبرو می‌شود. این گلبول‌های قرمز داسی سفت، مویرگ‌ها را مسدود می‌کنند و سبب انفارکتوس می‌شوند. داسی شدن و طبیعی شدن مکرر، سلول‌های داسی برگشت‌ناپذیری را ایجاد می‌کنند که از گردش خون برداشته می‌شوند. اگر این برداشت فراتر از ظرفیت تولید در مغز استخوان شود کم‌خونی همولیتیک ایجاد می‌شود.

فنتوتیپ و سیر طبیعی

کم‌خونی، اختلال رشد، بزرگی طحال، عفونت‌های مکرر و داکتیلیت (تورم دردناک است یا پا به‌علت مسدود شدن مویرگ‌ها در استخوان‌های کوچک) در ۲ سال اول عمر بروز می‌یابد. انفارکت‌های ناشی از انسداد عروقی موجب سکنه مغزی، سندرم حاد قفسه سینه، نکروز پایلاری کلیه، اتواسپلنکتومی و کاهش بینایی می‌شود. فقدان عملکردی طحال استعداد به عفونت‌های باکتریایی مانند سپسیس پنوموکوکی و استومولیت سالمونلایی را افزایش می‌دهند. عفونت، از علل اصلی مرگ در تمام سنین است، هرچند نارسایی‌های پیشرونده کلیوی و روی نیز از علل شایع مرگ در دهه‌های چهارم و پنجم هستند. در افراد هتروزیگوت شرایط آنوکسی شدید مانند صعود به ارتفاعات بلند سبب داسی شکل شدن گلبول‌های قرمز و بروز علائم می‌شود. امروزه برای درمان کم‌خونی داسی شکل از پیوند آلورن مغز استخوان استفاده می‌شود.

بیماری تایی - ساکس یا GM2 - گانگلیوزیدوز شیرخوارگی اختلال اتوزوم مغلوب کاتابولیسیم گانگلیوزید است که ناشی از کمبود هگزوز آمینیداز A است. در این بیماری چون هگزوز آمینیداز A، که N - استیل گالاکتوزامین را از انتها Gm2 گانگلیوزید برمی‌دارند، کاهش یافته است، تجمع گانگلیوزید که در غشای سطحی تمام سلول‌ها، به‌خصوص نواحی دندریت و پایانه‌های آکسونی توزیع یافته‌اند دیده می‌شود (آنزیم هگزوز آمینیداز A، که از دو زیرواحد α روی (کروموزوم ۱۵) و β (روی کروموزوم ۵) تشکیل شده است. جهش زیرواحد α موجب تایی ساکس و جهش زیرواحد β موجب بیماری سندوف می‌شود).

فنتوتیپ بیماری با زوال عصبی از ۳-۶ ماهگی به بعد و ظرف سال دوم عمر حرکات ارادی از بین می‌روند. کاهش بینایی، در سال



فصل ۹ | بیماری‌ها و اصول ژنتیکی آنها

تأکید دارد که معمولاً براساس درمان ضدانعقادی و بالا نگه داشتن اندام مبتلا انجام می‌گیرد. بعد درمان مرحله حاد، جلوگیری از عود ترومبوس وریدی با شناخت فاکتورهای مستعد کننده و پروفیلاکس ضدانعقادی اهمیت دارد. همه باید درمان سه ماهه اولیه ضدانعقادی را دریافت کنند.

سندرم ترنر (TS)

اختلالی است در تمام نژادها، ناشی از فقدان کامل یا نسبی کروموزوم X دوم در خانم‌هاست مونوزومی برای کروموزوم X، بر اثر ناتوانی در گنجانیدن یک کروموزوم جنسی در یکی از گامت‌ها یا از دست رفتن یک کروموزوم جنسی از گامت یا مراحل اولیه رویانی ایجاد می‌شود. ۷۰ تا ۸۰ درصد بیماران با کاربوتیپ ۴۵X از اسپرم فاقد یک کروموزوم جنسی به وجود می‌آیند، از دست رفتن یک کروموزوم در سلول در مراحل اولیه رویانی، احتمالاً علت موزائیسیم، ۴۵ است. چون کروموزوم X حاوی چند جایگاه لازم برای حفظ تخمدان باروری می‌باشد. و چون با این که تکامل اووسیت‌ها نیاز به صرفاً یک کروموزوم X دارد، حفظ آن اووسیت‌ها مستلزم وجود و کروموزوم X است، پس در غیاب X دوم، اووسیت‌ها در جنین و نوزادان دچار TS تحلیل می‌روند و تخمدان‌هایشان به صورت نوارهایی از بافت فیبروآتروفی پیدا می‌کنند. اساس ژنتیکی سایر خصوصیات TS مانند هیپوگرم کیستی، لنفادم، قفسه سینه پهن ناهنجاری‌های قلبی، ناهنجاری‌های کلیوی و کری حسی - عصبی مشخص نشده است، اما احتمالاً تا حدی نمایانگر نیمه‌نارسایی برای یک یا بیش از یک ژن وابسته به X است. پس کروموزوم X دومی برای بقا داخل رحمی لازم است چون میزان زیاد سقط، چشم‌گیر است. تمام بیماران TS، کوتاه قداند و بیش از ۹۰ درصد دیسرنژی تخمدان دارند. به طوری که ۲۰-۱۰ درصد، تکامل بلوغی خودبه‌خود نشان می‌دهند و ۲ تا ۵ درصد به‌طور خودبه‌خود خون‌ریزی قاعده‌گی پیدا می‌کنند. بسیاری از ناهنجاری‌های فیزیکی مانند گردن پرده‌دار، پایین بودن خط رویش موهای گردنی، قفسه سینه پهن، ناهنجاری‌های قلبی، ناهنجاری‌های کلیوی، کری حسی عصبی - ورم دست و پا به ناخن‌های دیس‌پلاستیک نشان می‌دهند. تقریباً ۵۰ درصد آنها دریاچه آئورت دولتی دارند. پس در معرض خطر افزایش یافتن اتساع ریشه آئورت هستند. اکثرًا هوش طبیعی دارند، با اختلال هوشی، معمولاً واجد نوعی اختلال ساختمانی کروموزوم X هستند. از نظر اجتماعی، معمولاً خجالتی و منزوی هستند.

اصول بیماری مولکولی

تأثیر جهش بر عملکرد پروتئینی

چهار اثر احتمالی جهش‌های بیماری‌زا بر عملکرد پروتئین (۱) از

آسیب آندوتلیومی و افزایش انعقادپذیری، فاکتورهای ژنتیکی مثل اختلالات مهار فاکتور انعقادی و اختلال لیز لخته، فاکتور V لیدن، کمبود آنتی‌ترومبین III یا پروتئین C یا S، در آن دیده شده است. زمانی این بیماری ایجاد می‌شود که انعقاد خونی بر سیستم‌های ضدانعقادی و فیبرینولیتیک غلبه کند. خطر ترومبوفیلی برای بیماران هموزیگوت دچار فاکتور V لیدن بیشتر است. کمبود اثری پروتئین C از جهش در کدگذاری PROC و وقایع تنظیمی آن ناشی می‌شود. کمبود عملکردی پروتئین C باعث کند شدن فعالیت فاکتورهای انعقادی فعال شدن V و VIII می‌شود و به این ترتیب باعث تشکیل ترومبوس می‌شود. وراثت دو آلل جهش‌یافته PROC معمولاً باعث پورپورای کشنده می‌شود. جهش‌های هتروزیگوت پروتئین C فرد را مستعد ترومبوفیلی می‌کند. فاکتورهای غیر ژنتیکی دخیل شامل: حاملگی، مصرف قرص‌های ضدبارداری خوراکی، جراحی، سن بالا، نئوپلازی - بی‌حرکتی و بیماری قلبی هستند و همچنین شامل سایر اختلالات مهار فاکتور انعقادی و اختلال لیز لخته همانند افزایش هموسیستئین خون است. اغلب ترومبوس‌ها در محل‌هایی از آسیب یا در سینوس‌های وریدی بزرگ یا دریچه‌های لایه کبوتری ساق پاها پیدا می‌شوند. ترومبوس‌های ساق پا معمولاً محدود به وریدهای خلف ساق هستند. اما تقریباً ۲۰ درصد آنها به وریدهای پروگزیمال گسترش می‌یابند. علائم در اثر اسناد، شامل: تورم، گرمی قرمزی حساسیت، اتساع وریدهای سطحی و برجسته شدن وریدهای جانبی می‌باشند، گرچه بسیاری از بیماران بدون علامت‌اند. یک ترومبوس وریدی می‌تواند پیشرفت کند و سایر وریدها را مسدود و باعث آمبولی به وسیله یا ارگانیزه شدن و احتمالاً کانالیزه شدن قابل برداشت باشد. آمبولی می‌تواند باعث انسداد سیستم شریانی ریوی شود. چنین آمبولی ریوی در ۵ تا ۲۰ درصد بیماران که در ابتداء دچار ترومبوس ورید عمقی پا بوده‌اند رخ می‌دهد. در مقابل این عارضه حاد ارگانیزاسیون ترومبوس‌های ورید پروگزیمال به صورت مزمن بازگشت وریدی را کند می‌کند بنابراین باعث سندرم بعد ترومبوس شده که این حالت اغلب با درد ساقی پا ادم و زخم پوستی همراه است، مشخص می‌شود.

تشخیص مشکل است زیرا اغلب بدون علامت‌اند. اکثر آزمایش‌ها تا هنگامی که ترومبوس از وریدهای عمق ساق پا به ناحیه پروگزیمال گسترش یابند نسبتاً غیرحساس هستند. عصب غیرتهاجمی که اغلب برای تشخیص ترومبوس ورید عمقی به کار می‌رود اولترا سونوگرافی وریدی داپلر است، که در آن ترومبوس را می‌تواند با مشاهده مستقیم تشخیص داد وقتی که ورید بر اثر مانورهای فشاری روی هم قرار نمی‌گیرد. با استفاده از اولتراسوند می‌توان ناهنجاری‌های جریان وریدها را تشخیص داد. درمان حاد بیشتر برای کاهش پیشرفت ترومبوس و عوارض همراه آن به‌ویژه آمبولی ریوی



GBS ژنتیک

جهش‌هایی که عملکرد پروتئین را تقویت می‌کنند

جهش‌های ناحیه کندکننده ندرتاً توانایی مولکول پروتئین را در انجام عملکرد نرمال افزایش می‌دهند ولی برای فعالیت فیزیولوژیک کلی پروتئین مضرند. جهش‌های ژن‌های گلوبین از شناخته‌شده‌ترین این نوع هستند که شامل هموگلوبین کمپی^۴ هستند که Hb را در حالت میل زیاد به O_۲ قفل کرده و تحویل آن به بافت‌ها را کاهش می‌دهد. مثال دیگر آکندروپلازی است که جایگزینی یک اسید آمینه منفرد در گیرنده نوع ۳ عامل رشد فیبروبلاستی موجب فعال شدن این گیرنده در غیاب لیگاند (FGF) می‌شود.

جهش‌هایی که تولید یک پروتئین طبیعی را افزایش می‌دهند

شایع‌ترین نوع افزایش مقدار ژن در نتیجه مضاعف‌شدگی بخشی از کروموزوم یا تمام آن است مثل تریوزومی ۲۱ (سندرم داون) است. نمونه دیگر دژنراسیون اعصاب محیطی در بیماری شارکو - ماری - توت نوع A1 (مضاعف‌شدگی ژن PMP۲۲^۵) است. افزایش مقدار ژن، به‌صورت جهش‌های پیکری در سلول‌های سرطانی هم شایع است.

جهش‌های همراه با خواص جدید

در تعداد کمی از بیماری‌های مهم تغییر در توالی آمینواسیدها اعمال یک ویژگی جدید بر پروتئین ایجاد بیماری می‌کنند مثل بیماری سلول داسی‌شکل که به‌علت جایگزینی یک اسید آمینه بدون اثر بر توانایی حمل O_۲ هموگلوبین داسی‌شکل ایجاد می‌شود و برخلاف Hb^۶ طبیعی در حالت فاقد O_۲ گرد هم آمده با ایجاد رشته‌های چندواحدی شکل گلوبول‌های قرمز را خراب می‌کنند.

جهش‌های همراه با بروز ژنی هتروکرونیک یا نابه‌جا

جهش‌هایی هستند که نواحی تنظیم‌کننده یک ژن را تغییر می‌دهند و موجب بروز نامناسب ژن در زمان یا مکانی غیرطبیعی می‌شوند. یکی از شایع‌ترین بیماری‌های ژنتیکی، یعنی سرطان، غالباً به‌علت بروز غیرطبیعی ژن باعث افزایش تزیاید سلول‌هایی که این ژن به‌طور طبیعی در آنها بروز نمی‌کند می‌شود و ایجاد بدخیمی می‌کند. در مقایسه برخی جهش‌ها در عناصر تنظیم‌کننده Hb موجب

دست رفتن عملکرد پروتئین که معمول‌ترین پیامد جهش است. (۲) کسب عملکرد؛ (۳) کسب خاصیتی جدید توسط پروتئین جهش‌یافته؛ یا (۴) بروز یک ژن در زمانی نادرست (بروز هتروکرونیک^۱) یا در مکانی نادرست (بروز نابه‌جا^۲ یا هر دو).

جهش‌های همراه با از بین رفتن عملکرد

از بین رفتن عملکرد یک ژن ناشی از جهش‌هایی در عناصر رمزدار یا تنظیم‌کننده آن یا به‌علت از بین رفتن انسجام آن بر اثر درج یا حذف توالی‌های مهم باشد. نمونه‌هایی از بین رفتن عملکرد به‌علت کاهش مقدار آن ژن عبارتند از: تالاسمی؛ از دست رفتن کروموزوم‌ها مانند مونوزومی‌هایی مثل سندرم ترنر و جهش‌های پیکری اکسایبی (اغلب حذف‌شدگی‌ها) که در ژن‌های سرکوب‌گر تومور در بسیاری از سرطان‌ها (مانند رتینوبلاستوم) دیده می‌شود. علاوه بر کاهش مقدار ژن، از دست رفتن کامل عملکرد ممکن است به‌علت ایجاد یک کدون پایان زودهنگام بر اثر جهش به معنایی که کدونی را به کدون پایان تبدیل می‌کند یا جهش داربستی که چارچوب خواندن را تغییر می‌دهد و کدون پایانی جدیدی به وجود می‌آورد، باشد. جهش‌های بدمعنی و جهش‌های دیگر در توالی رمزگردان نیز ممکن است عملکرد را از بین ببرند یا مختل کنند یا این که پروتئین را ناپایدار نمایند و به این طریق تعداد آن را کاهش دهند. تمام این انواع جهش‌ها را در تالاسمی می‌توان مشاهده کرد.

همان‌طور که ممکن است انتظار داشته باشیم بیماری حاصله عموماً با مقدار عملکرد از دست رفته حاصل از جهش مرتبط باشد، در بسیاری از موارد، مانند مقادیر کم از بقایا عملکرد پروتئین جهش‌یافته شدت بیماری را به‌طور قابل توجه کاهش می‌دهد مثل نقص آنزیمی که منجر به آلانینمی در شدیدترین شکل منجر به فنیل‌کتونوری می‌شود.

جهش‌های همراه با کسب عملکرد

جهش‌ها از طریق تقویت عملکرد یک پروتئین قادر به تغییر فنوتیپ بیوشیمیایی هستند این اثر به‌علت: (۱) افزایش سطح بروز پروتئین (۲) افزایش توانایی هر مولکول پروتئین در انجام حناقل یکی از اعمال طبیعی آن است. شناخت این که جهش با مکانیسم کسب عملکرد عمل می‌کند مهم است چون درمان بیماری حاصل لزوماً از سایر انواع اختلالات متفاوت می‌باشد.

4. Kempsey

5. PMP- پروتئین ۲۲ میلین محیطی ۲۲

6. Hb- هموگلوبین

1. Hetrochronic

2. Ectopic

3. PKu



فصل ۹ | بیماری‌ها و اصول ژنتیکی آنها

حاوی آهن) است.

هموگلوبین‌های انسان و ژن‌های آنها: در ساختمان Hb، چهار زنجیره خمیده و با هم جفت شده‌اند تا یک تترامر کروی با وزن مولکولی تقریباً ۶۴۵۰۰ را تشکیل دهند در مورد Hb طبیعی فرد مانع (HbA) به صورت $\alpha_2\beta_2$ نمایش می‌دهند. طول دو زنجیره تقریباً مساوی و زنجیره آلفاگلوبین ۱۴۱ اسید آمینه و بتاگلوبین ۱۴۶ آمینواسید دارند.

زنجیره‌ها از نظر توالی اسیدهای آمینه (ساختمان اول) و شکل سه‌بعدی ساختمان سوم، شباهت چشم‌گیری به یکدیگر دارند. با این‌که زنجیره‌های آلفا و بتاگلوبین توسط ژن‌هایی در جایگاه‌های مجزا کد می‌شوند، جهش نقطه‌ای فقط بر یکی از دو زنجیره اثر دارد نه هردوی آنها.

پنج نوع Hb طبیعی دیگر داریم که هریک از آنها ساختمان چهارواحدی سازگار با HbA از نظر وجود دو زنجیره آلفا یا شبه‌آلفا و دو زنجیره غیرآلفا دارد. ژن‌های مربوط به زنجیره α و شبه‌آلفا روی کروموزوم ۱۶ و مربوط به β و شبه‌بتا روی کروموزوم ۱۱ قرار دارند. روی هر نسخه از کروموزوم ۱۶، دو ژن یکسان آلفاگلوبین به نام α_1 ، α_2 وجود دارد. در داخل مجموعه ژنی بتاگلوبین همتایی نزدیکی بین ژن‌های مختلف وجود دارد مثلاً گلوبین بتا و دلتا فقط در ۱۰ تا از ۱۴۶ آمینواسیدشان متفاوت هستند.

انواع هموگلوبین‌های انسانی

۱. Fetal ← F ← $\alpha_2\gamma_2$
۲. مانع ← A ← $\alpha_2\beta_2$
۳. مانع ← A^۲ ← $\alpha_2\delta_2$

زنجیره‌های هموگلوبین در مراحل مختلف

اوایل زندگی رویانی ← زتا شبیه آلفا عمل می‌کند.
اوایل زندگی رویانی ← اپسیلون شبیه بتا ← بعد گاما ← بعد از تولد بتا

عدم توازن در تولید زنجیره‌ها

تالاسمی

- تالاسمی α
- HbH ← β_4
- HbB ← γ_4 ← هموگلوبین بارت
- ◆ میل ترکیبی به O_2 زیاد است.
- ◆ عدم آزاد کردن O_2
- تالاسمی β

هموگلوبین طبیعی فرد: HbA₁

بروز مداوم ژن گلوبولین گاه‌ها در بالغین می‌شود در واقع فنوتیپی به وجود می‌آورد که «پایدار ماندن ارثی Hb جنینی» نامیده می‌شود.

خلاصه مطالب گفته شده

■ اثرات جهش بر پروتئین

الف) ساختاری

- جهش جورنام/خاموش ← پروتئین تغییر نمی‌کند.
- جهش غیرجورنام
- ۱. دگر معنی ← رمزدهی اسید آمینه متفاوت
- ۲. بی‌معنی ← تولید کدون خاتمه
- ۳. تغییر چارچوب

ب) کارکردی

- جهش از دست دادن عملکرد
- ۱. کاهش عملکرد (Hypo Morph)
- ۲. از دست دادن فعالیت (Amorph)
- جهش به دست آوردن عملکرد
- ۱. افزایش بیان ژن
- ۲. کارکرد جدید

چگونگی ایجاد اختلال در تشکیل پروتئین طبیعی همراه با جهش‌ها

تغییرات در هریک از مراحل ایجاد پروتئین فعال از نظر زیستی به علت تغییرات ساختمانی و اختلالات اولیه است. مثلاً در هموگلوبینوپاتی‌ها که اختلالات در ۷ مرحله دیده می‌شوند (در توالی نوکلئوتیدی، RNA پیامبر، تاشدن غیرطبیعی پلی‌پپتید، شکل سه‌بعدی، لوکالیزه شدن و تجمع، عملکرد زیستی، تجزیه پروتئولیتیک) منجر به هموگلوبینوپاتی می‌شود. در برخی موارد تشکیل پروتئین رسیده ممکن است وابسته به وقایع اصلاح‌کننده با واسطه پروتئین‌های دیگر یا وابسته به ارتباط با پروتئین‌های دیگر باشد.

هموگلوبین و بیماری‌های آن

هموگلوبینوپاتی در واقع اختلالات Hb‌های انسانی است و شایع‌ترین بیماری‌های تک‌ژنی در جهان به شمار می‌آید.

ساختمان و عملکرد Hb

Hb حامل O_2 در گلبول‌های قرمز خون مهره‌داران می‌باشد و حاوی چهار زیرواحد که آن هم متشکل از دو زنجیره آلفا و دو زنجیره بتا (زنجیره پلی‌پپتیدی) و یک گروه صناعی هم (رنگدانه



GBS ژنتیک

- ماژور = هموزیگوت = کم خونی کولیز
- مینور = هتروزیگوت

خصوصیات ساختمان گلوبین در ارتباط با هموگلوبینوپاتی

خصوصیات اصلی ساختمان گلوبین، در طی تکامل همچنان حفظ شده‌اند. بالاتر از همه ساختمان سوم پلی پپتید گلوبین حفظ شده که عملاً هفت یا هشت ناحیه مارپیچی دارند (بسته به نوع زنجیره)، در تمام گلوبین‌های طبیعی فقط ۲ اسید آمینه حفظ شده و جهش هریک باعث بیماری می‌شود. جهشی که شکل گلوبین را تغییر می‌دهد، اسیدهای آمینه بسیار حفاظت شده را جایگزین می‌کند یا این که با جایگزینی یک اسید آمینه غیر طبیعی را از داخل مولکول به خارج می‌راند و عمل آب‌گریز را از بین می‌برد، حتماً نوعی هموگلوبینوپاتی ایجاد می‌کند. گلوبین همانند تمام پروتئین‌ها دارای «نواحی حساسی» است که امکان بروز جهش بدون تأثیر بر عملکرد وجود ندارد و نواحی «غیر حساسی» که تغییرات آنها راحت‌تر عمل می‌شود، است.

بروز تکاملی ژن‌های گلوبین و تغییر گلوبین

تغییر بروز ژن‌های گوناگون گلوبین در طی تکامل یا تغییر گلوبین نمونه کلاسیکی از تنظیم مرتب بروز ژن‌های تکاملی است. ژن‌های موجود در مجموعه‌های α و β ، در جهت رونویسی یکسانی مرتب شده‌اند و ژن‌های هر مجموعه در ترتیب توالی یکسانی قرار دارند که طی تکامل به ترتیب بروز می‌کنند. تغییرات زمانی ساخت گلوبین، از نوع به نوع دیگر یا تغییرات در محل اصلی ساخت گلوبول‌های قرمز همراه است به طوری که از هفته ۳ تا ۸ بارداری ساخت گلوبین رویانی در کیسه زرده رخ می‌دهد، اما حدود هفته ۵ بارداری، محل اصلی خون‌سازی از کیسه زرده به کبد تغییر می‌یابد. $HbF (\alpha_2\beta_2)$ در جنین غالب و در بدو تولد ۷۰ درصد کل Hb را شامل ولی در بالغین کمتر از ۱ درصد کل Hb را شامل می‌شود. زنجیره‌های β ، صرفاً در نزدیکی زمان تولد ساخت قابل توجه دارند، در اوایل بارداری هم قابل شناسایی‌اند. ساخت زنجیره دلتا پس از تولد هم ادامه می‌یابد. در ۲ ماهگی، تقریباً تمام Hb از نوع HbA (بالغ) است اما $HbA_2 (\alpha_2\beta_2)$ هرگز بیش از ۲ درصد Hb فرد بالغ را تشکیل نمی‌دهد. تنظیم تولید زنجیره گلوبین، در درمان بیماران تالاسمی اهمیت دارد.

ناحیه کنترل ژنی بتاگلوبین

بروز ژن بتاگلوبین، صرفاً تا حدی توسط پیشبر و دو تقویت‌کننده

در DNA بلافاصله مجاور آن کنترل می‌شود. کنترل بروز ژن در مجموعه بتاگلوبین توسط LCR^۱ با دو مکانیسم صورت می‌گیرد. (۱) LCR با ایجاد قلمرو کروماتینی بازی باعث دسترسی عوامل رونویسی به عناصر تنظیم‌کننده در داخل مجموعه می‌شود. (۲) به عنوان فوق تقویت‌کننده رونویسی ژن‌ها در مجموعه عمل می‌کند

اهمیت بالینی LCR، شامل ۳ دلیل می‌باشد:

۱. بیماران با حذف شدگی LCR قادر به بروز ژن‌های مجموعه بتاگلوبین نیستند.
۲. خرابی LCR احتمالاً برای ژن درمانی اختلالات مجموعه بتاگلوبین ضروری هستند.
۳. آگاهی از مکانیسم‌های مولکولی زمینه‌ساز تغییر ساخت نوع گلوبین امکان افزایش بروز ژن گاماگلوبین را در بتا تالاسمی‌هایی با اختلال شدید بروز بتا تالاسمی به وجود می‌آورد. بنابراین افزایش بروز درمان مؤثری برای بتا تالاسمی‌ها خواهد بود چون $HbF (a_2\gamma_2)$ حامل مؤثر، O_2 است. جهش‌های ژن بتاگلوبین، به احتمال بیشتری بیماری ایجاد می‌کنند، زیرا یک جهش منفرد، بر ۵۰ درصد زنجیره‌های β ، در حالی که ۲۵ درصد زنجیره‌های α را متأثر می‌سازد. جهش‌های بتاگلوبین قبل از تولد هیچ پیامد ندارد چون گاماگلوبین، گلوبین اصلی شبیه بتا قبل تولد است و HbF ۳/۴ کل Hb هنگام تولد را شامل می‌شود. ولی جهش‌های آلفاگلوبین موجب بیماری شدیدی در هر دو دوره زندگی جنینی و پس از تولد می‌شود چون زنجیره‌های تنها اجزا شبه آلفا در بین تمام Hb ها ۶ هفته پس از بارداری است.

اختلالات ژنتیکی هموگلوبین

به ۳ گروه تقسیم می‌شود (۱) انواع ساختمانی (۲) تالاسمی‌ها (۳) دوام ارثی هموگلوبین جنینی

انواع ساختمانی هموگلوبین

تغییر پلی پپتید گلوبین بدون تأثیر بر سرعت ساخت آن ایجاد می‌شوند. بیشتر هموگلوبین‌های واریان در اثر جهش‌های نقطه‌ای در یک از ژن‌های گلوبین ایجاد می‌شوند ولی عده کمی از آنها، حاصل مکانیسم‌های مولکولی پیچیده‌تری هستند. بیش از ۴۰۰ هموگلوبین غیر طبیعی توصیف شده است که حدود نصف آنها اهمیت بالینی دارند.

۱. مسئول بروز مناسب و سطح بالای ژن‌ها در داخل مجموعه LCR. و مسئول زمان‌بندی تکامل صحیح بروز هریک از ژن‌ها است.



فصل ۹ | بیماری‌ها و اصول ژنتیکی آنها

به علت جایگزینی در محل ۶ زنجیره β است که لیزین به جای اسید گلوتامیک قرار گرفته است. به علت قابلیت انحلال کمتر از HbA، تمایل به بلوری شدن در RBC دارد که تغییر شکل پذیری آنها در مویرگ را کم می‌کند و باعث اختلال همولیتیک خفیف می‌شود. افرادی که هریک ژنتیکی برای جهش‌های β^+ و β^0 هستند (بیماری HbSC) ناشایع نیستند، اختلال همولیتیک آنها خفیف‌تر از کم‌خونی داسی شکل است و امکان دارد هیچ مشکل بالینی نداشته باشند، تا این که غیرمنتظره عارضه‌ای بر اثر انسداد عروق خصوصاً در شبکه ایجاد شود.

هموگلوبین‌های ناپایدار

هموگلوبین هامر اسمیت: Hb ناپایدار، عموماً ناشی از جهش‌های نقطه‌ای هستند که موجب تغییر ماهیت تترامر Hb می‌شوند ولی ناپایداری کمتر از انواع نادر است که آن قدر گلوبین منومر را ناپایدار می‌کنند تا سبب بی‌تعادلی زنجیره تالاسمی می‌شوند. تترامرهای اصلاح شده نامحلول اند، رسوب کرده از کلونیون‌هایی (اجسام هائیز) تشکیل می‌دهند که باعث صدمه به غشا RBC شده و همولیز می‌شوند. جایگزینی آمینواسید در این Hb در یکی از دو اسید آمینه حفظ شده در تمام گلوبین‌ها است. بنابراین جایگزینی با سرین که کوچک‌تر است، شکاف ایجاد کرده به هم اجازه می‌دهد از حفره‌اش خارج شود. Hb هامر اسمیت علاوه بر ناپایداری، میل ترکیبی کمی به O_2 دارد و موجب سیانوز می‌شود.

هموگلوبین هیل

حذف‌شدگی کوچک، به نام جفت شدن نادرست لغزیده توسط هموگلوبین گان هیل نشان داده می‌شود. آل این Hb، حذف ۱۵ جفت بازی در ژن بتاگلوبین دارد. چارچوب خواندن گلوبین حفظ می‌شود اما پنج اسید آمینه از پلی‌پپتید برداشته می‌شود. زنجیره β جهش‌یافته، قادر به خم شدن است، اما تترامر هموگلوبین گان هیل ناپایدار می‌باشد و موجب همولیز می‌شود. حذف‌شدگی‌های کوچک اکثراً در توالی‌های تکراری مستقیم در DNA وجود دارند. در طرفین ناحیه ۱۵ جفت بازی حذف شده از Hb گان هیل، دو توالی تکراری تقریباً یکسان که محل آنها در کدون ۹۰ تا ۹۸ ژن بتاگلوبین است.

واریان با قدرت حمل اصلاح شده O_2

جهش‌هایی که توانایی O_2 را تغییر می‌دهند نشان می‌دهد جهش می‌تواند گروهی از اعمال یک پروتئین را که مربوط به یک قلمروست، مختل سازد ولی خواص دیگر مولکول را دست‌نخورده باقی بگذارد؛ مثلاً جهش‌های توضیح داده شده، اثر ناچیز یا هیچ بر پایداری Hb دارند.

بسته به فنوتیپ بالینی می‌توان به ۳ گروه تقسیم کرد:

۱. انواعی که موجب کم‌خونی همولیتیک می‌شوند که اکثراً تترامر هموگلوبین را ناپایدار می‌کنند به هر حال دو تا از شناخته‌شده‌ترین انواع مرتبط با همولیز، گلوبین سلول داسی و HbC ناپایدار نیستند اما ایجاد ساختمان‌های سخت نامعمول پروتئین گلوبین جهش‌یافته می‌شوند.
۲. جهش‌یافته‌ها با تغییر قدرت حمل O_2 به علت افزایش یا کاهش میل O_2 با تشکیل متاهموگلوبین که شکلی از گلوبین ناتوان در اکسیژناسیون برگشت‌پذیر است.
۳. جهش‌هایی در رمزگردان که ایجاد تالاسمی می‌کند، زیرا مقدار پلی‌پپتید گلوبین را کاهش می‌دهند. اکثراً این جهش‌ها سرعت ساخت mRNA یا پروتئین را مختل می‌کنند.

کم‌خونی‌های همولیتیک

Hb‌هایی با خواص فیزیکی جدید

بیماری سلول داسی

هموگلوبین سلول داسی (HbS)، اولین Hb شناسایی شده است ناشی از جایگزینی تکنوکلئوتیدی است که کدون اسید آمینه شماره ۶ گلوبین را از اسید گلوتامیک به والین تغییر می‌دهد. هموزیگوت بودن این جهش، علت بیماری می‌باشد. اتوزوم مغلوب است که با تمایل RBC به تغییر شکل واضحاً داسی تحت شرایط O_2 کم مشخص می‌شود. هتروزیگوت‌ها، از نظر بالینی طبیعی‌اند، صفت سلول داسی را دارند، اما RBC آنها در فشار بسیار پایین O_2 در آزمایشگاه داسی می‌شوند. علاوه بر آن در خطر انفارکتوس طحال هستند، خصوصاً هنگام پرواز در ارتفاعات زیاد در هواپیما با کاهش فشار کابین. Ingram از آنجا که اختلال HbS محدود به زنجیره β است، فرمول Hb داسی را می‌توان به صورت $\alpha_2\beta_2$ یا دقیق‌تر $\alpha_2\beta_2^S$ نوشت. فرد هتروزیگوت، مخلوطی از دو نوع هموگلوبین A و S را دارد. قابلیت انحلال HbS حدود ۱/۵ هموگلوبین طبیعی است. اساس فیزیکی پدیده داسی شدن، نامحلول بودن نسبی دزوکسی هموگلوبین S می‌باشد به‌طوری‌که در غلظت کم O_2 ، HbS به شکل رشته یا پلیمرهای میله‌مانند تجمع، شکل RBC را داسی می‌کنند چون در عبور از مویرگ نمی‌توانند به‌صورت یک ردیف فشرده شود باعث انسداد جریان خون، ایسکمی موضعی می‌شوند.

هموگلوبین‌هایی با خواص جدید

هموگلوبین C

HbC دومین نوع Hb شناسایی شده است همانند HbS.



GBS ژنتیک

مت هموگلوبین

اکسی هموگلوبین قابلیت اکسیژناسیون برگشت پذیر دارد، آهن هم آن، در مت احیا نشده (فرو) است. در مت هموگلوبین آهن هم که تمایل به اکسید شدن خود به خود دارد به شکل فریک می باشد و قادر به اکسیژناسیون برگشت پذیر نیست. در صورت تجمع مقادیری از مت هموگلوبین در خون، سیانوز ایجاد می شود. آنزیم مت هموگلوبین رد کتاز آهن هم را در حالت احیا شده نگه می دارد. در چنین گلوبین جهش یافته (α یا β)، جایگزینی هایی در حفره هم، به شیوه ای بر پیوند هم - گلوبین تأثیر می گذارد تا آهن را مقاوم به رد کتاز کند. افراد هتروزیگوت برای این Hb های جهش یافته سیانوزه شده، از سایر جهات بی علامت هستند.

HbE، نوعی بتاگلوبین که تالاسمی ایجاد می کند، چون به میزان کم ساخته می شود. احتمالاً شایع ترین Hb دارای ساختمان غیرطبیعی در جهان است. این آل به چند علت ارزش توجه دارد؛ فراوانی آن، تعامل آلی آن با سایر بتاگلوبین های جهش یافته و اثر آن بر برش و چسباندن RNA². اگرچه هموزیگوت های HbE بدون علامت و فقط دچار کم خونی خفیف هستند؛ افراد مرکب ژنتیکی با جهش HbE و آل های مختلف بتا تالاسمی، فنوتیپ های غیرطبیعی دارند که عمدتاً توسط شدت آل دیگر تعیین می شود. جهش HbE اگرچه در ناحیه رمزگردان واقع است، برش و چسباندن طبیعی mRNA گلوبین β^E را کاهش می دهد و ایجاد تالاسمی خفیف می کند.

هموگلوبین های لپور و ضدلپور: ژن های ادغامی³

برخی بیماران بتا تالاسمی متوسط تا شدید، یک زنجیره نامعوم غیر α دارند که متشکل از نیمه انتهایی آمینی یک زنجیره دلتای طبیعی ادغام شده در انتهای کربوکسیلی یک زنجیره β طبیعی است و با ایجاد زنجیره ادغامی $\delta\beta$ جدید به نام لپور می سازند. Hb لپور بر اثر تبادل متقاطع هومولوگ اما غیر مساوی بین ژن های بسیار مشابه دلتاگلوبین و بتاگلوبین ایجاد می شود. تبادل متقاطع بین کروماتیدها دو فراورده غیرطبیعی ایجاد می کند. یک ژن ادغامی حذف شده مانند Hb لپور و یک ژن ادغامی ضدلپور همراه با نوعی درج شدگی، که Hb میاد⁴ است.

تالاسمی: عدم تعادل در ساخت زنجیره های گلوبین

تالاسمی ها شایع ترین اختلالات تک ژنی در انسان محسوب می شوند. در تالاسمی ها جهش ها ساخت یا پایداری زنجیره گلوبین α یا β را کاهش می دهند تا به ترتیب α تالاسمی یا β تالاسمی ایجاد شود. پاتوفیزیولوژی زمینه ای این بیماری، عدم تعادلی در نسبت زنجیره های α و β است. به علت غیاب زنجیره مکمل برای ایجاد تترامر، زنجیره های طبیعی مازاد نهایتاً در سلول رسوب کرده، به غشاها صدمه زده و باعث تخریب زودرس RBC می شود. به علاوه، نقص در ساخت Hb، نوعی کم خونی هیپوکروم میکروسیتی ایجاد می کند.

تالاسمی α و β ، شیوع زیادی در بسیاری از جمعیت ها دارند، هرچند تالاسمی α شایع تر است. فراوانی تالاسمی

هموگلوبین های با تغییر میل ترکیبی به اکسیژن

هموگلوبین های کمپسی و کانزاس

جهش هایی که میل ترکیبی به O_2 را تغییر می دهند اهمیت دارند، زیرا اهمیت تعامل زیرواحد ها برای عملکرد طبیعی یک پروتئین چندواحدی مانند Hb را نشان می دهند. حد فاصل $\alpha\beta$ ، در کل تکامل بسیار حفاظت شده است، زیرا در موارد تغییر شکل مولکول Hb از حالت اکسیژن دار (سست) به حالت فاقد اکسیژن (سفت) در معرض حرکت قابل توجه بین زنجیره ها قرار دارد، قابل پیش بینی است که جایگزینی در اسیدهای آمینه این حد فاصل، که نمونه آن، بتاگلوبین جهش یافته در Hb کمپس و کانزاس است، آثار مریضی جدی داشته باشد، زیرا جلوی حرکت مرتبط با O_2 بین زنجیره ها را می گیرد.

هموگلوبین تاک¹

به علت درج شدگی کوچکی بین کدون های ۱۴۶ و ۱۴۷ زنجیره بتا، میل ترکیبی زیاد به اکسیژن دارد. این جهش با تغییر چارچوب، طول پپتید را عوض می کند. چون کدون ۱۴۶ آخرین کدون اسید آمینه پیش از کدون در بتاگلوبین است، اثر درج شدگی دو جفت باز، افزایش طول زنجیره β به اندازه ۱۱ اسید آمینه است که میل ترکیبی پروتئین به O_2 را افزایش می دهد.

واریان های هموگلوبین مرتبط با فنوتیپ های تالاسمی

هموگلوبین E: پلی پپتید غیرطبیعی بتا با کاهش ساخت mRNA

2. RNAsplicing

3. Fusion Genes

4. Miyada

1. Tak



فصل ۹ | بیماری‌ها و اصول ژنتیکی آنها

بتاتالاسمی‌ها

خصوصیات مشترک زیادی با آلفاتالاسمی دارد. کاهش تولید زنجیره β موجب نوعی کم‌خونی هیپوکروم میکروسیتی می‌شود و عدم تعادل در ساخت گلوبین، منجر به رسوب مازاد زنجیره α و صدمه غشا RBC می‌شود. برخلاف آلفاگلوبین، زنجیره β فقط بعد تولد اهمیت دارد بنابراین تا چند ماه بعد تولد که β جایگزین σ گلوبین به‌عنوان زنجیره غیر σ نشده آشکار نمی‌شود، فقط ساخت HbA، کاهش می‌یابد.

زنجیر مازاد آلفا در پیش‌سازهای RBC در مغز استخوان رسوب کرده و باعث تخریب آنها می‌شود، این موضوع باعث خون‌سازی غیرمؤثر می‌شود. در چون ژن دلتا دست‌نخورده است HbA₂ ادامه می‌یابد. و در واقع افزایش سطح منحصراً به تالاسمی است. سطح HbF به‌علت بقای انتخابی و احتمالاً افزایش تولید جمعیت کوچک RBC بالغ حاوی آن افزایش می‌یابد. برخلاف آلفا تالاسمی، بتاتالاسمی معمولاً ناشی از جایگزینی‌های جفت باز منفرد هستند تنوع جهش تالاسمی آنقدر زیاد است افراد حامل دو آلل بتاتالاسمی، به احتمال بیشتر، از نظر ژنتیکی مرکب‌اند نه هموزیگوت واقعی برای یک آلل. اکثر افراد با دو آلل β تالاسمی، دچار تالاسمی مازور با کم‌خونی شدید و نیاز به اداره طبی تا پایان عمر مشخص می‌شود. در تالاسمی β^0 ، به سبب آلل‌های بتاتالاسمی، تولید بتاگلوبین ناچیز و هیچ HbA وجود ندارد. در تالاسمی β^+ ، مقداری HbA قابل شناسایی است.

در شیرخواران با تالاسمی هموزیگوت، کم‌خونی بعد کاهش HbF بعد تولد تظاهر می‌کند RBC خون محیطی، هیپوکروم و با شکل و اندازه متغیرند. درمان تالاسمی، برپایه اصلاح کم‌خونی، جلوگیری از گسترش مغز استخوان با تزریق خون، کنترل تجمع آهن با تجویز داروی شلات‌کننده استوار است. پیوند مغز استخوان در صورت یافتن فرد با HLA سازگار نیز مؤثر است. حاملین یک آلل تالاسمی، تالاسمی مینور دارند و واجد RBC هیپوکروم میکروسیتی‌اند، ممکن است کم‌خونی خفیف داشته باشند و امکان دارد به غلط کم‌خونی فقر آهن تشخیص داده شود. با الکتروفورز Hb، \uparrow HbA₂ آشکار می‌سازد.

بتاتالاسمی، تالاسمی‌های پیچیده^۲ و پایدار

ماندن موروثی هموگلوبین جنینی

تقریباً هر نوع جهشی که ساخت mRNA یا پروتئین را کاهش دهد، علتی برای β تالاسمی محسوب می‌شود. جهش‌های مجموعه β گلوبین به ۲ گروه با فنوتیپ‌های بالینی تقسیم می‌شود. (۱) اختلال تولید β گلوبین و ایجاد بتاتالاسمی ساده (در اکثر بیماران)

مربوط به حفاظت آن در حاملین نسبت به مالاریا، مشابه مزیت هتروزیگوت‌های حامل هموگلوبین داسی، مربوط می‌شود. وجود هم زمان هر دو نوع آلل تالاسمی و نیز اختلالات ساختمانی Hb در یک فرد نامعلوم نیست. در نتیجه کنش - واکنش‌های بالینی ممکن است بین آلل‌های مختلف یک ژن یا آلل‌های جهش‌یافته ژن‌های مختلف گلوبین رخ دهد.

آلفا تالاسمی

اختلالات ژنتیکی آلفاگلوبین، بر تشکیل هر دو نوع Hb جنینی و بالغ اثر گذاشته، در دوران جنینی و پس از تولد ایجاد بیماری می‌کند. در غیاب زنجیره‌های، زنجیره‌های مجموعه β گلوبین آزادند تا نوعی Hb چهارواحدی ایجاد کنند. **هموگلوبین بارت با ترکیب α_4 و هموگلوبین H تترامر β_4 است.** هیچ‌یک از آنها قادر به آزادسازی O₂ نیستند (حامل غیرمؤثر O₂). بنابراین شیرخواران با α تالاسمی شدید و با سطح بالا Hb بارت، از هیپوکسی شدید رنج می‌برد و با هیدروپس جنینی (تجمع شدید مایع) متولد می‌شود. در α تالاسمی خفیف‌تر، در رسوب تدریجی HbH در گلبول‌های قرمز، کم‌خونی ایجاد می‌شود. این حالت ایجاد انکلوژین در RBC بالغ کرده و با برداشت آن توسط طحال، باعث تخریب زودهنگام می‌شود.

حذف‌شدگی ژن‌های آلفاگلوبین

متداول‌ترین اشکال α تالاسمی، در نتیجه حذف‌شدگی است. چون نه تنها دو ژن یکسان آلفا روی هر کروموزوم ۱۶ وجود دارد، بلکه توالی‌های اینترونی اطراف دو ژن آلفا بسیار مشابهند. آرایش نواحی همتای پشت سر هم در داخل و اطراف ژن‌های α ، امتداد نادرست به‌علت جفت شدن هومولوگ و نوترکیبی بعدی با قلمرو ژن $\alpha 1$ روی یک کروموزوم و ناحیه ژن $\alpha 2$ روی کروموزوم دیگر را تسهیل می‌کند. حذف‌شدگی‌ها یا تغییرات دیگر یک، دو، سه، یا چهار ژن موجب نوعی اختلال خونی نسبتاً شدید می‌شود. علاوه بر جهش‌های α تالاسمی که موجب حذف ژن‌های می‌شوند، جهش‌هایی که صرفاً LCR مجموعه α گلوبین را حذف می‌کنند نیز باعث آلفاتالاسمی می‌شوند.

اشکال غیر حذفی آلفاتالاسمی

شیوع کمتری نسبت به ژنوتیپ‌های حذفی دارند. چهار جهش پایان‌دهنده زنجیره آلفا، شامل واریان ساختمانی **هموگلوبین همیشه بهار**^۱ موجب تالاسمی می‌شوند که ظاهراً به‌علت ناپایداری چشم‌گیر زنجیره جهش‌یافته است.

2. Complex

1. Constant Spring



GBS ژنتیک

کردن آن با مکان طبیعی پیدایش کاربرد آن را زیاده‌تر کند، آنگاه امکان مخفی فعال شده، با مکان طبیعی رقابت می‌کند. پس فراوانی mRNA طبیعی را با کم کردن پیرایش از محل صحیح دست‌نخورده، کاهش می‌دهد. این جهش‌ها اغلب نفوذپذیرند یعنی فنوتیپ تالاسمی β^+ است چون تا حدی از مکان طبیعی استفاده می‌شود؛ بنابراین فنوتیپ تالاسمی به وجود می‌آید.

گروه ۳، جهش‌های اگزونی مؤثر بر پیدایش. جهش‌های بیماری‌زا در ناحیه رمزگردان عموماً با تغییر توالی اسید آمینه‌ای پروتئین درحالی‌که جهش‌های خارج ناحیه رمزگردان، با تغییر فراوانی mRNA اختصاصی، باعث بیماری می‌شوند. HbE، نشان می‌دهد هر دو شکل ممکن است ناشی از یک جهش منفرد باشند چون جهش‌های اگزونی قادرند مکان‌های مخفی برش و چسباندن را نیز فعال کنند. در تالاسمی β^+ خفیف، نقص قابل مقایسه در کدون ۲۴ یافت شده است اما این جهش، اسید آمینه کدشده را تغییر نمی‌دهد.

انواع mRNA بدون عملکرد

جهش با ایجاد کدون ایست زودرسی که ترجمه را زود خاتمه می‌دهد باعث می‌شود برخی از mRNAs فاقد عملکرد شوند و ساخت پلی‌پپتید کامل را هدایت نکنند (mRNA فاقد عملکرد). نمونه‌های آن دو جهش بتاتالاسمی در نزدیکی انتهای آمینی است. یکی ناتوانی در ترجمه، با جایگزینی تک‌نوکلئوتیدی است که جهش بی‌معنی ایجاد می‌کند دیگری، جهش چارچوبی با حذف یک جفت باز در اوایل توالی رمزگردان است. چون در هر دو نوع جهش هیچ بتاگلوبینی ساخته نمی‌شود، تالاسمی β^0 می‌شود. در مقابل، جهش‌های چارچوبی نزدیک انتها کربوکسیلی پروتئین، ترجمه طبیعی اعظم mRNA یا تولید زنجیره‌های دراز گلوبین مانند Hb تاک را مقدور ساخته و ایجاد واریانی از Hb نه تالاسمی می‌کند.

کدون‌های بی‌معنی، علاوه بر از بین بردن تولید پلی‌پپتید β گلوبین، اغلب باعث کاهش فراوانی mRNA جهش‌یافته می‌شوند به این پدیده «فروپاشی mRNA با واسطه جهش بی‌معنی» نامیده می‌شود که ظاهراً محدود به کدون‌های بی‌معنی واقع در فاصله بیش از ۵۰ جفت باز در جهت ۵' از اگزون نهایی است: پیوستگاه اگزونی.

نقایص در کلاهک‌گذاری و دنباله‌گذاری mRNA بتاگلوبین

دو جهت بتاتالاسمی β^+ ، ماهیت حیاتی تغییرات بعد ترجمه انواع mRNA را مورد تأکید قرار می‌دهند: ممکن است جهش

حذف‌شدگی‌های بزرگ که موجب تالاسمی‌های پیچیده می‌شود که در آنها ژن بتاگلوبین و نیز حداقل یکی از ژن‌های دیگر یا LCR در مجموعه β گلوبین برداشته شده موجب تالاسمی پیچیده می‌شود. برخی حذف‌شدگی‌ها ایجاد تالاسمی نمی‌کند. بلکه ایجاد پدیده ۱۱ پایدار مانند ارثی هموگلوبین جنینی ۱۱ [پایداری بروز ژن گاماگلوبین در تمام طول عمر فرد بالغ] می‌کند.

اساس مولکولی بتاتالاسمی ساده که ناشی از انواع متفاوت متعددی از اختلالات مولکولی در ژن β گلوبین است.

تنها حذف شایع در ژن گلوبین حذف ۶۱۹ جفت بازی انتهای ۳ ژن در بیماران آسیای هندی است هموگلوبین لیپور واریان ساختاری گلوبین است که به علت کراسینگ اور نامساوی ایجاد شده و منجر به ۷ کیلوبازی در ژن می‌شود. اکثر جهش‌های بتاتالاسمی، فراوانی mRNA بتاگلوبین را کاهش می‌دهند و سه نوع هستند: جهش‌های ناحیه پیش‌بر، جهش‌های پیرایش RNA (شایع‌ترین نوع)، جهش‌های کلاهک‌گذاری یا دم‌گذاری. RNA، جهش‌های بی‌معنی یا چارچوبی در ناحیه رمزگردان ژن در تعداد کمتری از مبتلایان که منجر به ساخت پلی‌پپتیدهای کوتاه و ناپایدار β گلوبین می‌شود. تعداد کمی از انواع ساختمانی Hb، پردازش mRNA بتاگلوبین را نیز مختل می‌کنند که نمونه آن HbE است.

سنتر ناقص mRNA در اکثر مبتلایان بتاتالاسمی با نقص سنتر μ PNP دارای ناهنجاری‌هایی در برش و چسباندن RNA هستند و بیش از ۲۴ نقص از این نوع توصیف شده که به ۳ تقسیم می‌شوند:

گروه ۱، جهش‌های پیوستگاهی پیرایش. شامل جهش‌هایی در پیوستگاه‌های پیرایش ۵' دهنده و یا ۳' پذیرنده در اینترون‌ها یا توالی‌های موافق احاطه‌کننده پیوستگاه‌ها است. ماهیت حیاتی نوکلئوتید محافظت شده GT در محل ۵' دهنده اینترون و AG در محل ۳' پذیرنده اینترون، با از دست رفتن کامل برش و چسباندن طبیعی ناشی از جهش‌هایی در این دی‌نوکلئوتیدهاست، آشکار می‌شود. غیرفعال شدن محل پذیرنده طبیعی، استفاده از سایر توالی‌های شبیه پذیرنده در نقاط دیگر بیش‌ساز RNA را برمی‌انگیزد. به این نقاط جایگزین «مکان‌های مخفی پیرایش» گویند. جایگزینی نوکلئوتید پنجم یا ششم توالی‌دهنده اینترون ۱، باعث اختلال اثربخشی واقعه طبیعی برش و چسباندن می‌شود، اما چون تا حدی طبیعی رخ می‌دهد، فنوتیپ‌ها همانند تالاسمی β^+ است.

گروه ۲، جهش‌های اینترون. جهش در داخل مکان مخفی پیرایش در اینترون ممکن است با افزایش شباهت یا یکسان

1. Promotor
2. Splice Junctions



فصل ۹ | بیماری‌ها و اصول ژنتیکی آنها

پریش‌های فصل ۹

۱- کدام یک از جملات زیر در مورد سندرم مارفان درست است؟ (پزشکی شهریور ۹۲)

(الف) در اثر نقص type II fibrillin ایجاد می‌شود.

(ب) جهش در ژن FBN1 ایجاد می‌شود.

(ج) از الگوی توارثی میتو کندریایی پیروی می‌کند.

(د) از الگوی توارثی اتوزومی مغلوب پیروی می‌کند.

۲- کدام یک از اختلالات زیر موجب ابهام جنسی می‌شود؟ (دندان پزشکی اسفند ۹۲)

(الف) Huntington

(ب) Congenital Adrenal Hyperplasia

(ج) Fragile X

(د) CF

۳- کدام یک از استراتژی‌های غربالگری زیر برای تشخیص سندرم داون دارای میزان تشخیص بالاتری است؟ (پزشکی اسفند ۹۲)

(الف) NT + AFP, hCG + Age

(ب) NT+PPAP A

(ج) Age + AFP, UE3 + hCG

(د) Age + AFP

۴- در مورد کروموزوم فیلادلفیا و لوسمی میلوئید مزمن (CML) کدام مورد زیر صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

(الف) نتیجه ثانویه حالت ترانسفورم کنندگی شده، در تشخیص دقیق بیماری استفاده می‌شود.

(ب) در تمام سلول‌های مبتلایان یافت شده، منجر به سطوح تغییر یافته فعالیت انکوژنی می‌شود.

(ج) این جابه‌جایی کروموزومی ۹، ۲۲ باعث یک پروتئین ادغامی شده و فعالیت ترانسفورم کنندگی سرطان را به همراه دارد.

(د) این جابه‌جایی کروموزومی ۸، ۱۴ فعالیت ترانسفورم کنندگی به همراه دارد.

۵- فردی بدون سابقه بیماری در خانواده مبتلا به بیماری فیبروز کیستیک شده است. بررسی ژنتیک والدین او نشان می‌دهد که تنها مادر وی حامل این صفت است. علت بروز بیماری در او چیست؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

(الف) هوموپلاسمی

(ب) uniparental disomy

(ج) Genomic Imprinting

(د) میتو کندریال

اضافه شدن کلاهیک یعنی ۷- متیل گوانوزین، را مختل کند و RNA را در معرض تجزیه شدن قرار دهد یا پلی‌آدنیلایسیون mRNA باشد که بعد شکسته شدن آنزیمی آن رخ می‌دهد و پیام مربوط به مکان شکسته شدن AAUAAA در انتها ۳ اکثر mRNA یوکاریوتی یافت می‌شود. بیماری با جایگزینی اصلاح کننده توالی به AACCAAA، فقط درصد کمی mRNA بتاگلوبین پلی‌آدنیل در محل طبیعی تولید کرد.

اساس مولکولی تالاسمی‌های پیچیده و پایدار ماندن ارثی هموگلوبین جنینی

جهش‌های بزرگ که موجب تالاسمی پیچیده می‌شوند، ژن بتاگلوبین و نیز یک یا بیش از یک ژن دیگر یا LCR را از مجموعه بتاگلوبین برمی‌دارند، پس افراد، کاهش بروز β گلوبین و نیز یک یا بیش از یک زنجیره شبیه بتا نشان می‌دهند اینها را طبق ژن‌های حذف شده نامگذاری می‌کنند، یعنی تالاسمی $\alpha\beta$ یا $\gamma\delta\beta$.

حذف LCR بتاگلوبین، 100 تا 50 کیلوباز قبل مجموعه ژنی β گلوبین آغاز و به طرف انتها ۳ امتداد دارد. اگرچه در بعضی مثل حذف هیسپانیک^۱، همه یا برخی از ژن‌ها در جایگاه β گلوبین کاملاً دست‌نخورده باقی می‌مانند، مانع بروز مجموعه کامل می‌شود تا بتا تالاسمی $\gamma\delta\beta$ ایجاد شود (وابستگی کامل بروز ژن از مجموعه ژنی β گلوبین به LCR را نشان می‌دهند).

حذف شدگی که حداقل یکی از ژن‌های گاما دست‌نخورده باقی می‌ماند بسته به نوع حذف یکی از دو تظاهر بالینی را دارند: تالاسمی، $\delta\beta$ یا پایدار ماندن ارثی هموگلوبین جنینی^۲. هموزیگوت‌های یکی از این دو حالت، زنده می‌مانند چون ژن‌های گاما بعد تولد هنوز فعال اند. در نتیجه ساخت HbF بعد تولد در سطح بالا ادامه دارد و فقدان HbA را جبران می‌کند.

ماهیت خوش‌خیم بالینی در به علت تولید قابل توجه زنجیره‌های δ است که منجر به تولید بیشتر در هتروزیگوت‌ها (۱۷ تا ۳۵ درصد هموگلوبین) نسبت به هتروزیگوت‌های تالاسمی می‌شود. حذف‌های منجر به تالاسمی با حذف‌های منجر به هم‌پوشانی دارند و معلوم نیست چرا بیماران مبتلا به سطوح بالاتری از بیان ژن گاما دارند. احتمالاً برخی از حذف‌های نواحی تقویت کننده را به ژن‌های گاما گلوبین نزدیک‌تر می‌کنند. افراد مبتلا به HPFH غیرحذفی با جایگزین‌های جفت باز منفرد در ناحیه تنظیم کننده قبل از ژن‌های γ یا δ ، از نظر بالینی سالم‌اند، احتمالاً میل ترکیبی پروتئین‌های تنظیم کننده لازم برای سرکوب بروز ژن گاما پس از تولد را تغییر می‌دهند.

1. Hispanic

2. HPFH



GBS ژنتیک

- ۶- کدام یک از موارد زیر نشان دهنده بیمار مبتلا به موزائیسیم نشانگان (سندرم) داون است؟ (پزشکی شهریور ۹۳)
- الف) $47, XXY/46, XY, +21$
 ب) $47, XXY, +21/46, XX$
 ج) $46, XX, +21/46, XX$
 د) $47, XX, +21/46, XX$
- ۷- در مورد سندرم داون کدام مورد صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۹۳)
- الف) مرد و زن ناقل جابه جایی کروموزومی رابرت سونین خطر یکسانی برای داشتن فرزند مبتلا دارند.
 ب) مردان ناقل جابه جایی کروموزومی رابرت سونین خطر بیشتری از زنان با جابه جایی مشابه، برای داشتن فرزند مبتلا دارند.
 ج) زنان ناقل جابه جایی کروموزومی رابرت سونین خطر بیشتری از مردان با جابه جایی مشابه، برای داشتن فرزند مبتلا دارند.
 د) سندرم داون یک اختلال کروموزومی است که در ایجاد آن ناقل بودن پدر و مادر نقشی ندارد.
- ۸- کدام یک از ویژگی های بیماری فنیل کتونوری (PKU) انتخاب آن را برای غربالگری ژنتیکی نوزادان ضروری می سازد؟ (پزشکی شهریور ۹۳)
- الف) پیشگیری از عوارض بیماری ب) شدت نفوذ بیماری
 ج) فراوانی زیاد ناقلین د) کاهش هتروزیگوتی
- ۹- اگر نوزاد متولد شده از حد نرمال بزرگ تر (ماکروزوم)، درای زبان بزرگ، فتق نافی و افت قند خون باشد به کدام یک از سندرم های زیر مشکوک می شوید؟ (پزشکی اسفند ۹۳)
- الف) پرادر ویلی ب) راسل سیلور
 ج) آنجلمن د) بکویت ویدمن
- ۱۰- کدام گزینه در مورد فرضیه دوضربه، درست است؟ (پزشکی اسفند ۹۳)
- الف) اختلال در لوکوس های مختلف چند ژن، در زمان جنینی است.
 ب) در ارتباط با دو گروه آنکوژن ها و تومور ساپرسورها در یک سلول است.
 ج) وجود یک جهش زایشی در یک لوکوس تومور ساپرسور و یک جهش سوماتیک غیرفعال کننده در آلل دیگر لازم است.
 د) ایجاد دو جهش در یک ژن مانند هموگلوبین و ایجاد بیماری مانند تالاسمی است.
- ۱۱- کدام یک از ناقلین زیر در ژن درمانی به کار می رود و باعث ادغام^۱ در ژنوم می شود؟ (پزشکی اسفند ۹۳)
- الف) پلاسمید حاوی پروموتور CMV ب) کاسمید
- ج) آدنوویروس
 ۱۲- در خصوص ناهنجاری مادرزادی، کدام گزینه درست است؟ (پزشکی اسفند ۹۳)
- الف) آنومالی مینور، وقتی اطلاق می شود که فقط پذیرش اجتماعی فرد خدشه دار شود.
 ب) ۵-۶٪ متولدین، حداقل یک آنومالی ماژور دارند.
 ج) علت نیمی از سقط های سه ماه اول، کروموزومی است.
 د) تمام علل ناهنجاری مادرزادی، با پیشرفت علم ژنتیک شناسایی شده اند.
- ۱۳- اگر ناهنجاری در ساختار اندام یا بافتی به واسطه عوامل بیرونی نظیر ایسکمی، عفونت ضربه ایجاد شود، کدام گزینه درست است؟ (پزشکی شهریور ۹۴)
- الف) malformation ب) deformation
 ج) dysplasia د) disruption
- ۱۴- جهش های ژن RET در بیماری های زیر دیده می شود، به جز: (پزشکی شهریور ۹۴)
- الف) مولتیپل انوکرین نئوپلازی
 ب) کانسر مدولری تیروئید
 ج) هیرشپرونک
 د) آکندروپلازی
- ۱۵- برای افتراق بالینی تریزومی های شایع، کدام گزینه زیر صحیح است؟ (پزشکی اسفند ۹۴)
- الف) معاینه گوش ب) معاینه تونعضلات
 ج) معاینه دور سر د) معاینه قلب
- ۱۶- با بهره برداری از کدام تکنیک مهندسی ژنتیک در بیماری دوشن می توان با ایجاد پرش اگزونی^۲ علائم بیماری را کاهش داد؟ (پزشکی اسفند ۹۴)
- الف) PCR ب) RANi
 ج) Naked DNA د) Antisense oligonucleotide
- ۱۷- چند شکلی های کدام ژن، مهم ترین عامل خطر بروز دیررس بیماری آلزایمر است؟ (پزشکی اسفند ۹۴)
- الف) APOE ب) APP
 ج) PSEN1 د) PSEN2
- ۱۸- در خصوص هموفیلی کدام یک از گزینه های زیر صحیح است؟ (پزشکی اسفند ۹۴)
- الف) در نوع شدید بیماری، میزان فعالیت فاکتور انعقادی حدود

2. Exon skipping

1. Integration



فصل ۹ | بیماری‌ها و اصول ژنتیکی آنها

۲۳- کدام گزینه در مورد هموفیلی A درست است؟

(پزشکی شهریور ۹۶)

الف) هموفیلی کلاسیک - اتوزومی مغلوب - جهش در ژن فاکتور VIII

ب) هموفیلی غیر کلاسیک - وابسته به X - جهش در ژن فاکتور IV

ج) هموفیلی غیر کلاسیک - اتوزومی غالب - جهش در ژن فاکتور IX

د) هموفیلی کلاسیک - وابسته به X - جهش در ژن فاکتور VIII

۲۴- ابتلا به دیابت از عوارض کدام یک از بیماری‌های زیر می‌تواند باشد؟ (اسفند ۹۶ از کتاب جامع سؤالات)

الف) سندرم آتاکسی تانترکتازی^۷

ب) سندرم آنجلمن^۸

ج) سندرم هیرشپرونک^۹

د) سندرم باردت - بیدل^{۱۰}

۲۵- در ایجاد کدام یک از سندرم‌های زیر، خطای میوزی پدر سهم بیشتری دارد؟ (اسفند ۹۶ از کتاب جامع سؤالات)

الف) تریزومی ۲۱ (ب) ۴۷, XXY

ج) تریزومی ۱۳ (د) ۴۵, X

۲۶- کدام گزینه در مورد هموفیلی A درست است؟ (اسفند ۹۶ از کتاب جامع سؤالات)

الف) هموفیلی کلاسیک - اتوزومی مغلوب - جهش در ژن فاکتور VIII

ب) هموفیلی غیر کلاسیک - وابسته به X - جهش در ژن فاکتور IV

ج) هموفیلی غیر کلاسیک - اتوزومی غالب - جهش در ژن فاکتور IX

د) هموفیلی کلاسیک - وابسته به X - جهش در ژن فاکتور VIII

۲۷- کدام یک از بیماری‌های ژنتیکی زیر حاصل Triple Repeat Expansion است؟ (پزشکی شهریور ۹۷)

الف) Huntington

ب) Neurofibromatosis

ج) Cystic fibrosis

د) Familial Hypercholesterolemia

۲۸- سازوکار (نوع) جهش مسئول در ایجاد تالاسمی $\delta\beta$ کدام است؟ (پزشکی شهریور ۹۷)

الف) An insertion

ب) Deletion

ج) A point mutation

د) Duplication

7. Ataxia telangiectasia syn

8. Angelmann syn

9. Hirschprong syn

10. Bardel-Biedel syn

۵-۱٪ است.

ب) شایع‌ترین نوع جهش در نوع A، یک inversion در ژن فاکتور ۸ است.

ج) هموفیلی نوع کریسمس شایع‌تر است.

د) وراثت بیماری در نوع B، اتوزومال مغلوب است.

۱۹- ژن BRCA1 را کدام گزینه توضیح می‌دهد و نتیجه جهش در این ژن کدام یک از سرطان‌های زیر است؟ (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) فاکتور رونویسی - سرطان پستان در موارد هموزیگوت

ب) Check point gene - سرطان تخمدان

ج) پروتئین ساختاری - سرطان پروستات

د) انکوژن - سرطان پستان

۲۰- یک جهش منفی غالب، جهشی است که: (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) در ژن مربوط به پروتئین رایج، رخ می‌دهد و در حالت هتروزیگوس ۵۰٪ از عملکرد خود را از دست می‌دهد.

ب) محصول پلی‌پپتیدی حاصل از ژن جهش یافته را، به لحاظ کمی تا حد نصف کاهش می‌دهد.

ج) طی آن یک ژن جهش یافته در حالت هتروزیگوس، عملکرد خود را از دست می‌دهد.

د) طی آن یک ژن جهش یافته در حالت هموزیگوس، ۵۰٪ از عملکرد خود را از دست می‌دهد.

۲۱- الگوی وراثتی آکندروپلازی^۱ و هایپوفسفاتی^۲ به ترتیب کدام است؟ (ژنتیک اسفند ۹۵)

الف) مغلوب اتوزومی، مغلوب وابسته به X

ب) غالب اتوزومی، غالب وابسته به X

ج) غالب اتوزومی، مغلوب اتوزومی

د) مغلوب وابسته به X، غالب اتوزومی

۲۲- ابتلا به دیابت از عوارض کدام یک از بیماری‌های زیر می‌تواند باشد؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) سندرم آتاکسی تانترکتازی^۷

ب) سندرم آنجلمن^۸

ج) سندرم هیرشپرونک^۹

د) سندرم باردت - بیدل^{۱۰}

1. Achondroplasia

2. Hypophosphatemia

3. Ataxia telangiectasia syn

4. Angelmann syn

5. Hirschprong syn

6. Bardet- Biedel-syn



GBS ژنتیک

۲۹- نشانگرهای ناپایداری ریز ماهواره (میکروساتلایت)

در کدام یک از موارد ذیل دیده می شود؟ (پزشکی

الف) Colorectal cancer

شهریور ۹۷)

ب) Cystic fibrosis

ج) Breast cancer

۳۱- کدام یک از سندرم های شکستگی کروموزومی، در

الف) Hereditary non-polyposis colon cancer (HNPCC)

خطر بدخیمی لنفو پرولیفراتیو هستند؟ (پزشکی شهریور

ب) Multiple endocrine adenomatosis type 2

۹۷)

ج) 1 Neurofibromatosis

د) Bloom syndrome

الف) آنکسی تالانژکتازی

د) Familial adenomatous polyposis

د) سندرم بلوم

ج) اگزودرما پیگمنتوزا

۳۰- کدام یک از بیماری های زیر می تواند بر اثر اختلال در

پاسخ نامه فصل ۹

الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۵	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۴	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> ۳	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۲	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱
الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۰	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۹	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۸	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۷	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۶
الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۵	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۴	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۳	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۲	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۱
الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۲۰	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۹	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۸	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> ۱۷	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> ۱۶
الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۲۵	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۲۴	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۲۳	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۲۲	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۲۱
الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۳۰	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۲۹	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۲۸	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۲۷	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۲۶
				الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۳۱

اساس مولکولی و بیوشیمیایی بیماری‌های ژنتیکی

اگرچه پروتئین‌های خدمتکار در اکثر یا تمام بافت‌ها بروز می‌یابند، آثار بالینی جهش آنها، غالباً محدود به یک یا تعداد معدودی بافت است، اغلب همان بافت‌هایی که پروتئین در آنها فراوان و عمل اختصاص انجام می‌دهد.

رابطه بین ژنوتیپ و فنوتیپ در بیماری‌های ژنتیکی

سه نوع گوناگونی ژنتیکی منجر به تنوع فنوتیپ بالینی می‌شود: ناهمگنی آلی^۱، ناهمگنی جایگاه ژن^۲، یا اثر ژن‌های اصلاح‌کننده.

ناهمگنی آلی

وجود آلل‌های متعدد در یک جایگاه است که دلیل اکثر ناهمگونی ژنتیکی است. توجیه معمول اثر ناهمگنی آلی بر فنوتیپ بالینی این است که آلل‌هایی با قابلیت ایجاد عملکرد باقی‌مانده بیشتر، با فنوتیپ خفیف‌تر همراهند (آلل فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز)، در سایر موارد، آلل‌هایی که تا حدی عملکرد باقی‌مانده برای پروتئین ایجاد می‌کنند، با فنوتیپ نسبی از طیف بالینی کامل مرتبط با یک آلل خنثی همراهند (برخی انواع ژن CFTR مرتبط با فقدان مادرزادی مجرای منی بر اما بدون تظاهرات دیگر CF شایع است). توجیه دوم برای واریاسیون فنوتیپی وابسته به آلل این است، تنوع آلی نمایانگر کاهش عملکرد اختصاصی پروتئینی با بیشترین اختلال ناشی از جهش باشد. در این حالت برخی آلل‌ها، همراه با

تقسیم‌بندی پروتئین‌ها براساس نحوه بروز شامل دو گروه است:
۱. پروتئین‌های خدمتکار^۱ عملاً در هر سلول موجودند و در حفظ ساختمان و عملکرد سلولی نقش بنیادی دارد.
۲. پروتئین‌های تخصصی^۲ در یک نوع یا تعداد محدودی از انواع سلولی تولید شده، منجر به اعمال بی‌نظیری در منحصربه‌فرد شدن سلول‌هایی آنها را بروز می‌دهند، می‌شوند این افتراق مطلق نیست. پروتئینی با نقش خدمتکاری با سطح بالا در تعداد کمی از بافت‌ها، باعث عمل تخصصی‌تر می‌شود. اکثر بافت‌ها در یوکاریوت‌های عالی‌تر مانند انسان، ۱۰۰۰ تا ۱۵۰۰ ژن را بروز می‌دهند. تا ۹۰ درصد انواع mRNA موجود در یک بافت، در بسیاری از بافت‌های دیگر نیز وجود دارند و پروتئین‌های خدمتکار مشترکی را کد می‌کنند. ۱۰ درصد باقی‌مانده، پروتئین‌های تخصصی بافت را کد می‌نمایند.

در درک نحوه ایجاد بیماری، شناخت بافتی که پروتئینی در آن و بافتی که در آن پروتئین در سطح بالا بروز می‌کند؛ مفید است. در رابطه بین محل بروز پروتئین و محل آسیب، جهش در یک پروتئین مختص بافت، نوعی بیماری محدود به بافت ایجاد می‌کند، هرچند ممکن است آثار ثانویه روی بافت‌های دیگر داشته باشد. گاهی این رابطه قابل پیش‌بینی نیست. برای مثال، جهش در پروتئین مختص بافت، ایجاد اختلالات بالینی در سلول‌ها به غیر از مکان بروز پروتئین کنند.

3. Allelic Heterogeneity

4. Locus Heterogeneity

1. Housekeeping Proteins

2. Specialty Proteins



GBS ژنتیک

می‌شود. درصد کمی در مسیرهای دیگر متابولیزه شده، باعث تولید مقادیر زیاد اسید فنیل پیرویک و متابولیت‌های فرعی می‌شود که از راه ادرار دفع می‌شود. با تغییرات رژیم غذایی و منع تجمع phe^۱، از آسیب عصبی جلوگیری می‌شود.

غربالگری نوزادان: درمان در صورت شروع در اوایل زندگی مؤثر است، این آزمون چند روز بعد تولد انجام می‌گیرد (با سنجش سطح خونی phe در قطره خون گرفته شده از پاشنه پای نوزاد). ولی ترجیحاً قبل از روز سوم انجام نمی‌شود چون در هفته اول عمر در صورت وجود Pku، سطح phe افزایش می‌یابد.

فنیل کتونوری واریان و هیپرفنیل آلانینمی غیر فنیل کتونوری

فنونیت‌هایی با شدت کمتر از Pku هستند. به علت جهش آنزیم PAH مقداری عملکرد باقی مانده دارند. در هیپرفنیل آلانینمی غیر Pku، افزایش متوسط phe کمتر به مغز صدمه می‌زند و افزایش کم، خوش خیم تلقی شده با غربالگری نوزادی نه علامت بالینی شناسایی می‌شوند. در افراد با Pku واریان، تحمل phe حدواسط Pku کلاسیک و هیپرفنیل آلانین غیر Pku است، نیاز به محدودیت درازمدت phe در رژیم غذایی دارند که کمتر از حد لازم برای مبتلایان به Pku کلاسیک است.

هیپرفنیل آلانینمی: ناهمگنی آلی و جایگاه ژنی نقایص مولکولی در PAH

در اکثر موارد، جهش‌های نادری هستند که فعالیت آنزیمی PAH را مختل می‌کنند، گرچه چندشکلی‌های شایع یا انواع خوش خیم کم شیوع‌تر نیز شناسایی شده‌اند. به علت ناهمگنی آلی در جایگاه ژنی PAH جهش یافته، اکثر مبتلایان به Pku در بیشتر جمعیت‌ها، مرکب ژنتیکی هستند. این یافته با مشاهدات آنزیمی و بالینی ناهمگنی فنوتیپی در نقایص PAH سازگار است. صفات تک‌ژن مانند Pku نیز ساده نیستند، امروز روشن شده است که متغیرهای زیستی شناسایی نشده دیگری مانند ژن‌های اصلاح کننده، سبب بی‌ثباتی فنوتیپی در Pku حتی در صورت یکسان بودن ژنوتیپی در جایگاه PAH می‌شوند.

شایع‌ترین جهش PAH، ظاهراً به‌طور مستقل روی چندین کروموزوم مختلف ایجاد شده است، زیرا روی چندین کروموزوم مختلف وجود دارد. زیرا روی چندین هاپلوטיפ مختلف یافت می‌شود.

نقایص متابولیسم تتراهیدروبیوپترین: در ۳-۱ درصد بیماران، آن PAH طبیعی است و هیپرفنیل آلانینمی، ناشی از نقص ژنتیکی در تشکیل یا بازچرخش کوفاکتور این آنزیم BH4 است. این

6- Phe - فنیل اللین

فنونیت‌های بالینی واضی مجزا همراهند. آل‌های بتاگلوبین، باعث تغییر میل ترکیبی Hb به O₂، پلی‌سیمی یا سیانوز ایجاد می‌کنند. به علت تفاوت زیاد فنوتیپ‌های اختصاصی با فنوتیپ‌های مرتبط با کاهش شدید عملکرد آل‌ها (تالاسمی در مورد زنجیره‌های گلوبینی)، از بالین بیمار هرگز آشکار نمی‌شود که این بیماری‌ها به علت جهش‌های مؤثر بر پروتئین یکسان است.

ناهمگنی جایگاه ژنی (لکوسی)

ارتباط بیش از یک جایگاه ژنی با یک حالت بالینی خاص است. هیپرفنیل آلانینمی با جهش در یکی از ۵ ژن ایجاد می‌شود.

ژن‌های اصلاح کننده

در بیماران CF هموزیگوت که برای شایع‌ترین جهش آن، بیماری ریوی متغیر است؛ عوامل محیطی یا اثر ژن‌های اصلاح کننده نسبت دارد. یک نمونه، بهتر شدن بیماری در هموزیگوت بتاتالاسمی که آل‌الفتالاسمی را نیز به ارث برده‌اند، در اغلب موارد این ژن‌ها، چندشکلی‌ها یا انواع خوش خیم نادری هستند که شدت بیماری ناشی از جهش‌های بیماری‌زا را در جایگاه دیگری تعدیل می‌کنند. نمونه بارز آن اثر اصلاح کننده آل‌های ژن آپولیپو پروتئین^۱ E بر سن شروع بیماری آلزایمر است.

نقایص آنزیمی: (به جز تعداد کمی RNA^۲ کاتالیتیک دخیل در پردازش RNA).

اختلالات اسیدهای آمینه (آمینو اسیدوپاتی‌ها)

هیپرفنیل آلانینمی‌ها: افزایش سطح خونی فنیل آلانین در اثر اختلالات، خصوصاً Pku^۳. تمام اختلالات ژنتیکی متابولیسم فنیل آلانین، به علت جهش ناشی از دست رفتن عملکرد در ژن کدکننده PAH^۴ یا ژن‌های لازم برای ساخت یا مصرف مجدد کوفاکتور آن، BH4^۵ هستند. در حالت اخیر، از بین رفتن عملکرد PAH، اختلالی ثانویه به جهش در یک ژن کدکننده یکی از اجزای مسیر بیوپترین است.

فنیل کتونوری: سه دسته خطا ذاتی متابولیسم است. اختلال اتوزوم مغلوب در کاتابولیسم فنیل آلانین، به علت جهش در ژن کدکننده PAH ایجاد می‌شود. هیپرفنیل آلانینمی، در اوایل کودکی به دستگاه عصبی مرکزی صدمه می‌زند و مانع عملکرد مناسب مغز

1. APOE
2. RNA - اسید ریبونوکلئیک
3. Pku - فنیل کتونوریا
4. PAH - فنیل اللین هیدروکسیلاز
5. BH - تتراهیدروبیوپترین 4



فصل ۱۰ | اساس مولکولی و بیوشیمیایی بیماری‌های ژنتیکی

می‌شود. تجمع تدریجی سوبستراهای آنها در داخل لیزوزوم، مسئول یکی از خصوصیات بالینی مشترک این بیماری‌ها است: از نظر بالینی به‌صورت افزایش توده بافت‌ها و اعضا درگیر تظاهر می‌کند و وقتی مغز گرفتار باشد به‌صورت دژنراسانس عصبی است. بیش از ۴۸ نقص هیدرولاز لیزوزومی یا نقص غشایی لیزوزومی توصیف شده که تقریباً همگی توارث اتوزوم مغلوب دارند.

بیماری تی - ساکس بیماری ناهمگن ذخیره‌ای لیزوزومی به نام GM2 گانگلیوزیدها است که به‌علت ناتوانی در تجزیه نوعی اسفنگولیپید ایجاد می‌شوند. نقص بیوشیمیایی، کمبود قابل توجه هگزوز آمینیداز است.

اثر بالینی تقریباً فقط روی مغز، محل اصلی ساخت GM2 گانگلیوزید است. hexA² فعال، فراورده سه ژن است. زیرواحدهای بتای آنزیمی و یک پروتئین فعال‌کننده که باید با سوبسترا و آنزیم مرتبط شود تا آنزیم بتواند واحد NA₂GA را از گانگلیوزید جدا کند، کد می‌کنند.

تظاهرات بالینی نقایص این سه ژن، غیرقابل افتراق اما با بررسی آنزیمی قابل متمایزند. اکثر آلل‌های تای - ساکس باعث کمبود شدید mRNA زیرواحد آلفا و فعالیت hexA می‌شود. نقایص ژن HexB یا ژن کدکننده پروتئین فعال‌کننده، فعالیت hexA و نیز hexB را مختل می‌کنند تا به‌ترتیب بیماری سندروف³ و کمبود پروتئین فعال‌کننده ایجاد شوند.

در سیر بالینی تای - ساکس، شیرخواران مبتلا تا ۶-۳ ماهگی سالم به نظر می‌رسند، اما بعد تدریجاً زوال عصبی پیش‌رونده پیدا می‌کنند تا سن در ۴-۲ سالگی از بین می‌روند. آثار مرگ نورون‌ها به شکل لکه‌های قرمز آلبالویی در شبکه چشم، فوای مرکزی قرمز بارز احاطه شده با ماکولای کمرنگ مشاهده می‌شود. در تظاهر دیررس بیماری، مقادیر کم از آنزیم واجد عملکرد باقی‌مانده وجود دارد و فعالیت باقی‌مانده آنزیم نه چندان دقیق با سن شروع علائم ارتباط دارد. در شکل مزمن ممکن است حتی در بزرگسالی تظاهر کند. تظاهرات شامل اختلال عملکرد نورون حرکتی تحتانی و آتاکسی به‌علت دژنراسانس نخاعی - مخچه‌ای هستند، برخلاف بیماری شیرخوارگی، بینایی و هوش معمولاً طبیعی می‌ماند، هرچند در یک‌سوم بیماران جنون ایجاد می‌شود.

آلل‌های کمبود کاذب هگزوز آمینیداز A، دو آلل کمبود کاذب AEX شناخته شده‌اند که از نظر بالینی خوش‌خیم‌اند. افراد شناخته شده در تست غربالگری به‌عنوان واجدین نقض کاذب، کامپاندهای ژنتیک هستند که دارای یک آلل نقص کاذب روی کروموزوم و یک جهش تای - ساکس شایع روی کروموزوم

کمبود اولین بار زمانی شناسایی شد که علی‌رغم تجویز موفقیت‌آمیز رژیم حاوی phe کم، مشکلات عصبی شدید در اوایل زندگی پیدا می‌کردند. این پیامد به‌علت نیاز آنزیم‌های تیروزین هیدروکسیلاز و تریپتوفان هیدروکسیلاز به کوفاکتور BH4 است. چون هر دوی هیدروکسیلازها برای ساخت ناقل‌های عصبی تک‌آمینی نظیر دوبا، نوراپی‌نفرین و سروتونین اهمیت دارند. بیماران با کمبود BH4، نقایص در یکی از مراحل ساخت آن GTP¹ یا در بازسازی آن نقص دارند. تشخیص این نقص مهم است چون درمان آن سیار متفاوت از کلاسیک است.

هدف درمان تجویز فراورده‌های دو آنزیم هیدروکسیلاز یعنی L-دوبا و 5-هیدروکسی تریپتوفان است. همانند Pku کلاسیک، اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد.

Pku مادری: خانم‌های مبتلا به Pku که تصمیم به باردار شدن دارند، باید قبل بارداری، رژیم حاوی phe کم شروع کنند. همان‌طور که انتظار می‌رود، طبق قانون مندل فرزندان زنان مبتلا هتروزیگوت هستند و عقب‌ماندگی کودکان آنها به‌علت اثر بسیار تراژون سطح افزایش یافته phe در گردش خون مادر است.

نقایص متابولیسم پورین‌ها

سندرم لش - پنهان نمونه خوب رابطه ژنوتیپ - فنوتیپ به‌علت ناهمگنی آللی، از جهش‌هایی در جایگاه HPRT کدکننده آنزیم وابسته به x هیپوگزانتین گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز (Hprt) به‌دست می‌آید.

بیماران فاقد فعالیت باقی‌مانده، فنوتیپ قابل توجه به نام سندرم لش - پنهان دارند با کره آتوز (اختلال حرکتی)، اسپاسم عضلات درجات گوناگون عقب‌ماندگی ذهنی، تولید مفرط اسید اوریک که باعث نقرس و سنگ کلیه می‌شود و از همه بارزتر خودآزاری² مشخص می‌شود. اختلالات عصبی به‌علت تغییراتی در سطح پورین‌ها، که ناقل‌های عصبی احتمالی هستند ایجاد می‌شود.

برخی افراد با جهش‌هایی در ژن HPRT، فقط بخشی از فنوتیپ سندرم لش - پنهان یعنی هیپراوریسمی همراه با نقرس را بروز می‌دهند، برخلاف مبتلایان، این افراد حامل آلل‌های مرتبط با سطح فعالیت HPRT در محدوده‌ای از ۳۰-۱ درصد طبیعی هستند.

بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی

نقایص ژنتیکی هیدرولازها موجب تجمع سوبستراها در داخل لیزوزوم می‌شود که منجر به اختلال عملکرد سلولی و نهایتاً مرگ

3. hexA: A - هگزوز آمینیداز 146

4. Sandhoff

1. GTP - گوانوزین تری فسفات

2. Self Mutilation



GBS ژنتیک

تحلیل مکملی بیماری‌های ژنتیکی انسان

آزمایش‌های مکملی، برای پی بردن به این است که آیا دو فرد مبتلا به آنچه ظاهراً اختلالی یکسان به نظر می‌رسد، نقایص در ژن یکسان دارند؟ اگر در تست مکملی، هر دو فنوتیپ اصلاح شود، نتیجه می‌گیریم این دو نقص ژنتیکی مکمل یکدیگر هستند، ژن‌های درگیر متفاوت هستند و مکملی بین ژنی رخ داده است. مزیت این تست‌ها این است که نیاز به آگاهی از پروتئین‌ها و ژن‌های درگیر ندارند. فقط توانایی بررسی سلول‌ها از نظر اصلاح یک فنوتیپ جهش‌یافته لازم است: برای بیماری ذخیره‌ای موکوپلی ساکاریدها، کاهش تجمع آنها و بررسی مکملی، بررسی اساس ژنتیکی بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی به کار رفته است. حالت مکملی داخل ژنی، پروتئین‌های درگیر مولتی‌مر همگن‌اند، تعامل زیرواحد جهش‌یافته از یک آلل، با زیرواحد جهش‌یافته از آلل دیگر عملکرد مولتی‌مر را بهبود می‌بخشد.

بیماری سلول ۱

در این بیماری اسید هیدرولازهای موجود در لیزوزوم، مازاد در مایعات بدن یافت می‌شوند، درحالی که سطوح سلولی شدیداً کاهش یافته است. این به علت ثانویه عدم تغییر بعد ترجمه هیدرولازها است. در این بیماری نقص آنزیم حمل‌کننده گروه فسفات به واحدهای مانوز (در سطح گلیکوپروتئین هیدرولاز، برای شناسایی با سلول و غشا لیزوزوم) وجود دارد. محدودهای از فنوتیپ آنها، خصوصیات چهره، تغییرات اسکلتی، عقب‌ماندگی شدید رشد و عقب‌ماندگی ذهنی، عمر کودکان مبتلا ۵ تا ۷ سال است.

جهش‌هایی که اتصال یا متابولیسم کوفاکتورها را مختل می‌کنند

هوموسیستینوری به علت کمبود سیستاتینونین سنتتاز
یک بیماری اتوزوم مغلوب است، فنوتیپ بالینی، اتوزوم مغلوب با خصوصیات جابه‌جایی عدس چشم، عقب‌ماندگی ذهنی، استئوپوروز^۱، بلند شدن استخوان‌ها و ترومبوآمبولی وریدی و شریانی است. اولین بیماری ژنتیکی بود که به درمان ویتامین پاسخ داد، با تجویز مقادیر زیاد پیریدوکسین که پیش‌ساز پیریدوکسال فسفات اکوفاکتور آنزیم بود، بیماری بالینی کاهش یافت.

اختلالات متعدد حمل یا متابولیسم ویتامین B_{۱۲}، باعث کاهش در دسترس بودن متیل کوبالامین و به‌طور ثانویه فعالیت میتوین سنتتاز را مختل می‌کنند. تظاهر بالینی ناهنجاری‌ها متغیر و شامل: کم‌خونی مگالوبلاستیک، تأخیر تکاملی و نارسایی در رشد است.

دیگر هستند. این افراد سطح پایین از فعالیت hexA دارند که هنوز برای جلوگیری از تجمع سوبسترا کافی است. اهمیت کمبود کاذب آلل‌های hexA به دو دلیل است: ۱) این آلل‌ها تشخیص قبل تولد را مشکل می‌کنند؛ چون یک جنین با نقص کاذب ممکن است اشتباهاً به‌عنوان ناقص تشخیص داده شود. ۲) این آلل‌ها نشان می‌دهد که برنامه‌های غربالگری برای سایر بیماری‌های ژنتیکی باید مشخص کنند که آلل‌های قابل مقایسه‌ای احتمالاً در جایگاه‌های دیگر وجود دارند که تعیین صحیح خصوصیات افراد در آزمون‌های تشخیص را مخدوش کنند.

موکوپلی ساکاریدوزها

موکوپلی ساکاریدها یا گلیکوز آمینو گلیکان‌ها زنجیره‌های پلی‌کارییدی هستند که توسط سلول‌های بافت هم‌بند سنتز شده و از واحدهای تکرار شونده دی‌ساکارید بلند تشکیل شده‌اند. ماهیت دو مولکول قند مشخص‌کننده هر خاص هستند. تجزیه این ماکرومولکول‌ها در لیزوزوم‌های رخ داده و نیازمند برداشت مرحله به مرحله واحدهای مونوساکاریدی است؛ بنابراین برای تجزیه هریک از این ماکرومولکول‌ها مجموعه‌ای از آنزیم‌ها مورد نیاز است و یک آنزیم منفرد در کاتابولیسم چند نقش دارد. موکوپلی ساکاریدوزها گروه ناهمگنی از بیماری‌های ذخیره‌ای هستند که به علت کمبود یکی از آنزیم‌های لازم برای تجزیه موکوپلی ساکاریدها منجر به تجمع آنها در لیزوزوم می‌شوند. با آزمایش‌های غربالگری، GAG‌های^۱ تجزیه نشده در ادرار قابل شناسایی است. سندرم هورلر (وابسته به X مغلوب) و سندرم هانتز (اتوزوم مغلوب) که شدیدتر است، دو موکوپلی ساکاریدوزی است که اولین بار شناخته شده‌اند. هریک را به علت چهره افراد گارگولیسم نامیدند، کودکان مبتلا همراه با عقب‌ماندگی ذهنی، اختلالات اسکلتی و قد کوتاه هستند.

سندرم هورلر، به علت کمبود شدید α-L ایورینداز است. سندرم‌های شای و هورلر آللی یکدیگر هستند اما ظاهراً جهش α L ایورینداز با فعالیت باقی‌مانده بیشتری در (شیبی) همراه است. سندرم هورلر - شای فنوتیپ حدواسط از خود نشان می‌دهد. تفاوت طرح توارث سندرم هورلر اتوزوم و هانتز وابسته به X نشان داد که اینها ناشی از جهش‌هایی در ژن‌های مختلف هستند. ولی پروتئین متأثر در هر دو یکسان است.

سندرم سن فیلیپو^۲، موکوپلی ساکاریدوز دیگر با ناهمگنی شدید جایگاه ژنی در زمینه یک فنوتیپ بالینی نسبتاً همگن است از خصوصیات بالینی آنها، اختلالات هوشی و رفتاری قبل تغییرات بدنی که (معمولاً خفیفند) است. چهار نقص آنزیمی می‌تواند این سندرم را ایجاد کند.

۱. GAG - گلیکوز آمینو گلیکان

۲. Sanfilippo

۳. بوکی استخوان.



فصل ۱۰ | اساس مولکولی و بیوشیمیایی بیماری‌های ژنتیکی

می‌کند، افزایش کلسترول ساخت گیرنده را کاهش می‌دهد. گیرنده LDL دارای پنج قلمرو ساختاری متمایز است. بیش از ۴۰۰ جهش متفاوت در این ژن گیرنده LDL شناسایی شده است که در سرتاسر توالی توزیع شده است. ۱۶ درصد از جهش‌ها بازآرایی‌های ساختاری بزرگ هستند ولی در بیشتر جمعیت‌ها این نوع جهش مسئول فقط ۲ تا ۱۰ درصد از آلل‌ها گیرنده است. بقیه آلل‌ها جایگزینی‌های تک‌نوکلئوتیدی، درج‌شدگی‌ها یا حذف‌های کوچک هستند.

گروه‌های مختلف جهش در گیرنده‌های لیپوپروتئین کم‌تراکم

بنابراین جهش‌های ژن گیرنده LDL را براساس اختلال کدام مرحله از مسیر سلول طبیعی گیرنده به ۵ رده تقسیم می‌کنند:

- **جهش‌های دسته ۱**، شایع‌ترین نوع جهش است که آلل‌های خنثی از ساخت هر گونه گیرنده قابل شناسایی جلوگیری می‌کنند، بعضی به علت حذف‌شدگی است و یا نقص در تشکیل یا پایداری پلی‌پپتید بعد تولید مقادیر طبیعی mRNA گیرنده LDL است.
- **دسته ۲** یا دچار کمبود انتقال به گلژی شده و در شبکه آندوپلاسمی تجمع می‌یابند.
- **دسته ۳**، در آن گیرنده‌ها به سطح سلول می‌رسند ولی به LDL متصل نمی‌شوند.
- **دسته ۴**، اختلال جایگیری گیرنده در گوده پوشش‌دار و نبردن LDL متصل به داخل.
- **دسته ۵**، آلل‌های معیوب از نظر باز چرخش گیرنده، نیاز به جدا شدن گیرنده و LDL متصل در آندوزوم دارد. جهش‌های این دسته، به صورت حذف قطعات آن و جایگزینی‌های بد معنی، جلو رها شدن لیگاند را می‌گیرند.

نقایص انتقال غشایی

فیروزکیستیک

این پروتئین شامل دو دومن داخل غشایی (TM) متصل‌کننده آن به غشای سلولی، دو تاخوردگی متصل‌شونده به نوکلئوتید (NBF) که به ATP متصل می‌شوند و یک دومن تنظیمی (R) که به وسیله پروتئین کیناز A فسفریله می‌شود، است.

نقشه اول پروتئین CFTR این است که به عنوان یک کانال کلرید عمل می‌کند. فعال سازی دومن تنظیم گر توسط فسفریلاسیون، پس از اتصال ATP به دومن NBF موجب باز شدن کانال تنظیم‌کننده کلرید در سمت خارج شده و با بستن کانال سدیم اپی تلیالی یک اثر منفی بر جذب سدیم داخل سلولی اعمال می‌کند. تأثیر کلی آن

کمبود آلفایک - آنتی تریپسین که مهارکننده پروتئاز است به صورت اتوزوم مغلوب موجب بیماری انسدادی مزمن ریه و سیروز کبدی می‌شود. ژن α_1 -AT با تنوع ژنتیکی چشم‌گیر روی کروموزوم ۱۴ قرار داشته و عمدتاً در کبد بروز و به پلاسما ترشح می‌شود. باعث مهار طیف وسیع از پروتئازها شده ولی نقص فیزیولوژیکی اصلی آن اتصال به الاستاز خصوصاً رهاشده از نوتروفیل در دستگاه تنفسی تحتانی است. α -آنتی تریپسین بیش از ۷۵ واریان ژنتیکی دارد ولی حدود دوجین از این آلل‌ها منجر به افزایش ریسک بیماری ریوی یا کبدی می‌شوند و فقط آلل Z نسبتاً شایع است. آلل Z شایع بیماری ریوی ناشی از کاهش سطح پلاسمایی α_1 -AT است که تعادل الاستاز و α_1 -AT را تغییر و باعث تجزیه پیشرونده الاستین دیواره‌های آلوئولی می‌شود و با سیگار کشیدن پیشرفت آمفیزم تسریع می‌یابد. α -آنتی تریپسین Z تمایل به تجمع در شبکه آندوپلاسمیک خشن سلول‌های کبدی دارد، در حالی که α -آنتی تریپسین نرمال به سرعت از کبد ترشح می‌شود غلظت پلاسمایی α -آنتی تریپسین Z/Z، فقط ۱۵ درصد نرمال است. اساس مولکولی یا تجمع یا نامحلول بودن این پروتئین مشخص نیست.

هیپرکلسترومی خانوادگی جزء گروه هیپرلیپوپروتئینمی تیپ ۲ فامیلی است و با افزایش سطح کروزترول پلاسما که توسط LDL مشخص می‌شود. LDL پروتئین انتقالی اصلی کلسترول است. این بیماری اختلال ناشی از جهش‌هایی در ژن ساختمانی کدکننده گیرنده LDL (که پروتئین سطح سلولی مسئول تحویل LDL به داخل سلول است) است.

هم هتروزیگوت و هم هموزیگوت‌ها دچار بیماری قلبی زود هنگام، در نتیجه آترومها (رسوبات کلسترول مشتق از LDL در شرایین کرونری)، گزانتومها (رسوب کلسترول در پوست و تاندون) و حلقه قرنیه (رسوب کلسترول در اطراف محیط قرنیه)، دچار بیماری قلبی زود هنگام می‌شوند. این بیماری اتوزوم غالب به ارث می‌رسد. حالت هتروزیگوت یکی از شایع‌ترین اختلالات تک‌ژنی انسان است. حالت هموزیگوت بیماری بالینی حائز اهمیت در کودکی است و تعداد اندکی بعد دهه سوم عمر زنده می‌مانند.

سلول‌های طبیعی، کلسترول را از طریق ساخت جدید با برداشت کلسترول برون‌زاد متصل به LDL تأمین می‌کنند. برداشت کلسترول توسط گیرنده انجام می‌شود. این گیرنده آپوپروتئین B-۱۰۰ را در شناسایی می‌کند. گیرنده‌های LDL در نواحی فرورفته مفروش از کلاترین جای دارند و بعد اتصال به گیرنده وارد لیزوزوم‌هایی می‌شوند که LDL برای رها سازی کلسترول هیدرولیز

یک - آنتی تریپسین

2. Complementation Analysis



GBS ژنتیک

در یک نوزاد یا خواهر برادری با تظاهر مبهم، (۲) شناسایی حاملین (۳) تشخیص قبل از تولد استفاده کرد.

برای جنین‌هایی با احتمال ابتلا ۱ به ۴، بررسی DNA در ۱۰-۸ هفته‌گی همراه بافت به‌دست آمده به روش نمونه‌برداری پرزهای کوریونی برای تشخیص قبل تولد روش انتخابی است. شیوه‌های بیوشیمیایی بر پایه اندازه‌گیری آنزیم‌های روده‌ای در مایع آمنیوتیک نیز تا حدی از صحت قابل قبولی برخوردارند.

در حال حاضر درمان CF، در جهت کنترل عفونت‌های ریوی و بهبود تغذیه است. ممکن است با انتقال ژن امکان‌پذیر باشد (شکل ۱-۱۰).

اختلالات پروتئین‌های ساختمانی

دیستروفی عضلانی دوشین و بکر

DMD، اختلال وابسته به X، نسبتاً شایع و همراه با پیامدهای وخیم بالینی است. فنوتیپ بالینی، پسران مبتلا تا ۲-۱ سالگی، زندگی طبیعی دارند، اما در سن ۳-۵ سالگی دچار ضعف عضلانی می‌شوند و در بالا رفتن پله‌ها و ایستادن از وضعیت نشسته، مشکل پیدا می‌کنند. ضعف ماهیچه‌ای پیشرونده شده که پیشروی آن آهسته بوده و منجر به ایجاد حرکات بدنی ناهماهنگ، عدم توانایی برای دویدن با سرعت بالا و وجود مشکلاتی در برخاستن از روی زمین می‌شود. بلند شدن از روی زمین معمولاً از طریق کشیدن و بالا بردن ساق‌ها و ران‌های پا به سمت بالا حاصل می‌شود که به این نحوه برخاستن از زمین **علامت گاور** می‌گویند. تا ۱۲ سالگی محدود به صندلی چرخدارند و بعید است تا ۲۰ سالگی زنده بمانند. در معاینات پسران مبتلا به DMD افزایش اندازه ماهیچه‌های ساق پا مشهود است که به علت جایگزینی فیبرهای ماهیچه‌ای با بافت پیوندی و چربی است و به این حالت **هیپرتروفی کاذب**^۱ می‌گویند. به همین علت گاهی به DMD، دیستروفی عضلانی هیپرتروفیک کاذب نیز می‌گویند. به علت نارسایی تنفسی یا قلبی فوت می‌کنند. قبل علامت‌دار شدن و در مراحل اولیه، سطح کراتین کیناز سرم بالا می‌باشد. مغز نیز گرفتار شده و کاهش IQ تا ۲۰ نمره دیده می‌شود. BMD^۲، نیز به علت جهش در ژن دیستروفین است ولی با فنوتیپ خفیف‌تر از DMD به‌طوری‌که در سن ۱۶ سالگی هنوز قادر به راه رفتن است. عموماً حامل آلل‌های جهش‌یافته‌ای هستند که چهارچوب خواندن پروتئین را حفظ می‌کنند و مقداری دیستروفین بروز می‌کنند.

پروتئین ۴۲KD دیستروفین برای اکتین درون سلول به لایمین

کاهش سطح کلرید سدیم داخل سلولی است که کیفیت ترشحات موکوس سلولی را بهبود می‌بخشد.

شایع‌ترین اختلال کشنده ژنتیکی اتوزوم مغلوب در کودکان سفیدپوست است. اعضا اصلی گرفتار بیماری، ریه‌ها و پانکراس برون ریز هستند. از خصوصیات تشخیص مبهم، افزایش غلظت Na^+ و Cl^- عرق است. در نتیجه ترشحات ضخیم و عفونت‌های راجعه، بیماری انسدادی مزمن ریه و با کمبود آنزیم‌های پانکراس، جلوگیری از هضم طبیعی ایجاد می‌شود. مرگ بر اثر نارسایی ریه و عفونت عارض می‌شود. بیماران دارای کفایت پانکراسی، نسبت به اکثریت بیماران با بی‌کفایتی پانکراس، عملکرد ریوی بهتر و پیش‌آگهی کلی مطلوب‌تر نشان می‌دهند.

فنوتیپ‌های متعدد دیگر در CF: انسداد دستگاه گوارش تحتانی پس از تولد در ۲۰-۱۰ درصد نوزادان مبتلا، دستگاه تناسلی نیز درگیر می‌شود به‌طوری‌که خانم‌های مبتلا تا حدی کاهش باروری و بیش از ۹۵ درصد مردان به علت فقدان مجرا نابارورند برخی دچار پانکراتیت مزمن با علت نامعلوم‌اند. پلی‌پیتید کدشده به وسیله ژن CF، را پروتئین CFTR (تنظیم‌کننده هدایت و رای غشایی CF) می‌نامند.

کانال کلریدی CFTR، با ۵ قلمرو مشخص می‌شود که اهمیت آنها از آنجا مشخص می‌شود که فرم‌های جهش‌یافته هر کدام از آنها باعث می‌شود.

نقایص پاتوفیزیولوژیک در CF برای غدد عرق واضح نشان داده شده است به‌طوری‌که یون کلرید در مجاری غدد عرق نمی‌تواند به خارج مجرا و از طریق سلول‌های مجرا به گردش خون جریان یابد. پس شیب الکتروشیمیایی برای ورود طبیعی Na^+ به داخل غشا رآسی وجود ندارد یا کاهش یافته و موجب افزایش ثانویه در غلظت Na^+ مجاری عرق می‌شود.

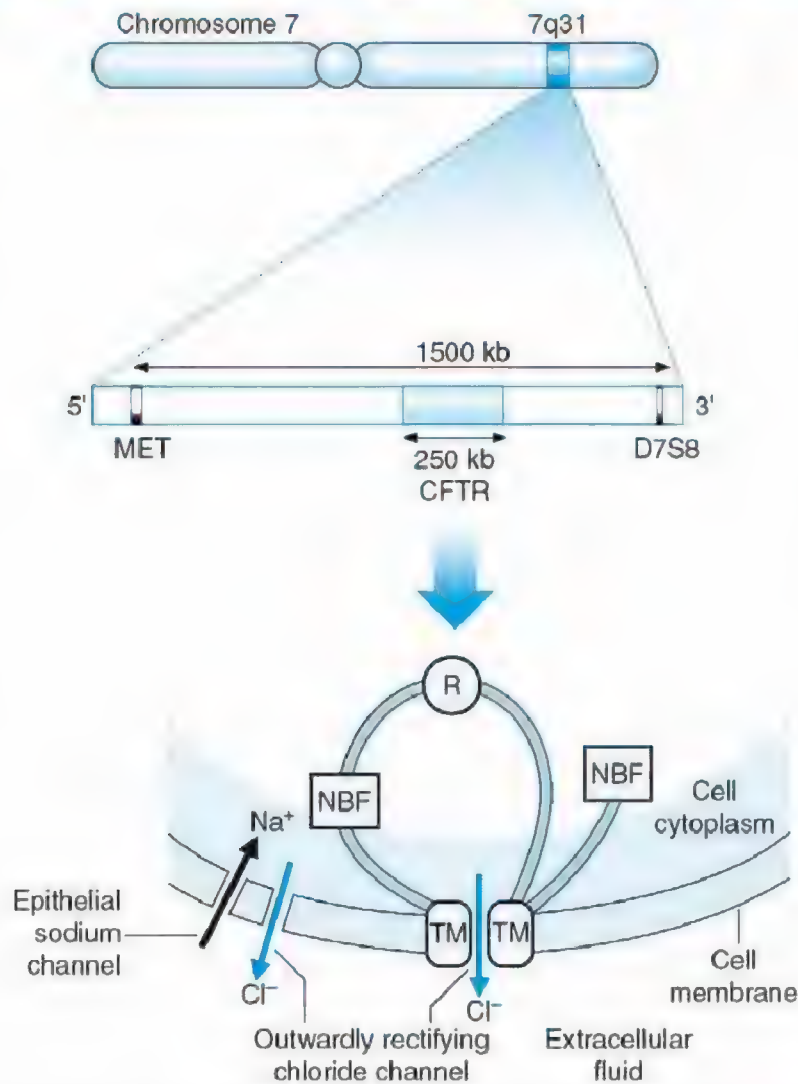
ژنتیک CF اولین جهش و شایع‌ترین جهش شناسایی شده، حذف شدگی یک phe در محل ۵۰۸ در اولین تاخوردگی متصل شونده به ATP در سفیدپوستان است. همه نوع جهش شناسایی شده، اما عمده‌ترین گروه، جایگزینی بدمعنی است. جهش‌های رده I، نقص در تولید پروتئین دارند، با کدون‌های ایست زود هنگام یا جهش‌هایی با RNA ناپایدار، به وجود می‌آیند. جهش‌های رده II، پردازش معیوب پروتئین به علت خم شدن نادرست پروتئین هستند. رده III، با از بین بردن انسجام تنظیم پروتئین و در رده IV، هدایت کلری را معیوب نشان می‌دهند. در همبستگی ژنوتیپی - فنوتیپی در CF، ژنوتیپ CFTR، پیش‌بینی‌کننده خوبی برای عملکرد پانکراس برون ریز است ولی ارتباط کلی ضعیفی با فنوتیپ ریوی دارند.

از شناسایی آلل ΔF508 همراه با بررسی‌ها پلوتیپی، برای پیش‌بینی وضعیت اعضا خانواده از نظر (۱) تأیید حالت بیماری (مثلاً

۱. دیستروفی عضلانی دوشین

۲. Pseudo Hypertrophy

۳. دیستروفی عضلانی بکر



شکل ۱۰-۱. عملکرد فراورده‌های ژن CFTR در کنترل و ورود و خروج یون‌ها از عرض غشا.

هستند
اگر پسری مبتلا به DMD اولین عضو مبتلا خانواده‌اش باشد و مادر او حامل جهش در لنفوسیت خود نباشد، توجیه جهش جدید در جایگاه ژنی DMD است.
دیستروفین از انتهای دومن کربوکسیل خود به کمپلکس گلیکوپروتئین در غشای سلول ماهیچه‌ای متصل می‌شود. این کمپلکس گلیکوپروتئین شامل چندین زیرواحد است که ناهنجاری‌های مربوط به آنها سبب ایجاد دیگر نقایص ماهیچه‌ای

خارج سلولی در اطراف غشای سلول ماهیچه‌ای تجمع پیدا می‌کند. عدم حضور دیستروفین مانند آنچه که در DMD دیده می‌شود، باعث تحلیل تدریجی سلول‌های ماهیچه‌ای می‌شود.
اکثریت خانم‌های حامل، هیچ تظاهرات بالینی ندارند. هرچند در ۷۰ درصد آنها، افزایش مختصر سطح کراتین کیناز سرم دیده می‌شود. گرچه DMD کشنده ژنتیکی است ولی افراد مذکر BMD، تندرستی تولیدمثلی زیاد دارند، پس ژن را به دخترانشان منتقل می‌دهند. شایع‌ترین نقص مولکولی در DMD، حذف‌شدگی‌ها



GBS ژنتیک

ژنتیکی نادر، از جمله انواع مختلف دیستروفی عضلانی لیمب گردل و دیستروفی عضلانی مادرزادی می شود.

جهش های ژن های کلاژنی

استنوز نایق

اختلال ارثی کلاژن I، بیمار را مستعد شکستگی های آسان استخوان ها حتی با ضربات ناچیز و بدشکلی اسکلت می کند. ناهمگنی بالینی زیادی از فرم کننده حوالی تولد تا یک افزایش خفیف در فراوانی شکستگی های استخوانی متغیر است این ناهمگنی بالینی حداقل تا حدی توسط ناهمگنی لوکوسی و آلی توضیح داده شود. براساس این که کدام زنجیره از پرو کلاژن نوع I گرفتار باشد و برحسب نوع و محل جهش در جایگاه ژنی، فنوتیپ ها تغییر می کنند پروتئین هایی مثل کلاژن، متشکل از چند زیر واحد در معرض جهش هایی هستند که با تغییر حد فاصل زیرواحدها جلو ارتباطشان با یکدیگر گرفته می شود. بخش ماریپی سه تایی کلاژن، مرکب از ۳۳۸ توالی تکراری Glyx-y مرتب شده؛ پرولین اغلب در X و هیدروکسی پرولین یا هیدروکسی لیزین در Y قرار دارد گلیسین به دلیل کوچکی و ساختمان فشرده، تنها اسید آمینایی است که می تواند موقعیت محوری را در ماریپی اشغال کند در نتیجه جهش های منجر شونده به جایگزینی اسید آمینه های دیگر، انجام آن را از بین می برند. تجمع زنجیرها و تجمع ماریپی سه گانه در انتهای کربوکسیل شروع شده و به طرف انتهای آمینه پیش می رود در نتیجه جهش در قسمت های نزدیک تر به انتهای X مخرب تر است. اصلاح پس از ترجمه در زنجیره های متجمع نشده پرو کلاژن ادامه می یابد و در صورت آهسته شدن تشکیل ماریپی سه گانه توسط جهش منجر به اصلاح بیش از حد می شود که ترشح به خارج سلولی را کند کرده و همچنین با تشکیل فیبریل های کلاژن تداخل می کند؛ بنابراین نه تنها تعداد فیبریل ها کاهش می یابد بلکه بسیاری از فیبریل ها ترشح شده دارای نقص ساختمانی هستند. در استخوان غیرطبیعی بودن زنجیرها و کاهش تعداد آنها منجر به کاهش مینرالیزاسیون می شود.

اگر جهش تولید کلاژن نوع I را کاهش دهد، فنوتیپ نسبتاً خفیف O.II و اگر ساختمان مولکولی را تغییر دهد، انواع فنوتیپ II، III و IV، O.II، حاصل می شود.

نوع I: اکثر جهش هایی که ایجاد اختلال شدید در تولید کلاژن نوع I می کند، از نوع کدون های ایست زودرس وقایع درج یا حذف کوچک یا جهش های مکان برش و چسباندن هستند. جهش های بدمعنی، اگر تغییر اسید آمینه ای در انتها آمینی واقع شده باشد، چون جایگزینی ها در این مکان گردهمایی زنجیره کلاژن را کمتر مختل

می کنند، فنوتیپ خفیف تری ایجاد می شود.
نوع II، III و IV: اکثر اثر جایگزینی ها اسید آمینه حجیم تر به جای گلیسین قرار می گیرد. عوامل تعیین کننده مهم فنوتیپ، ژن درگیر، محل جایگزینی و اسید آمینه جایگزین شده است. پس جایگزینی های زنجیره α_1 pro، در نوع II، III و IV شایع تر و اغلب کشنده تر است. قرارگیری اسپاراتات به جای گلیسین، بسیار مخل است و با فنوتیپ II شدید ارتباط دارد. گاهی یک جایگزینی خاص، با بیش از یک فنوتیپ همراه است که احتمالاً نمایانگر تأثیر ژن های اصلاح کننده قوی بر اختلال تک ژنی می باشد.

اکثر جهش ها غالب کمی مغلوب اند. جهش های آلل بدمعنی α_1 pro، آلل های منفی غالب هستند چون سهم مشارکتی آلل α_1 pro طبیعی و آلل های α_1 pro طبیعی را مختل می کنند. بنابراین به علت ماهیت پلیمری کلاژن، اثر آلل جهش یافته تشدید می شود. جهش هایی که زنجیره α_1 pro با ساختمان غیرطبیعی تولید می کنند، تعداد مولکول های کلاژن نوع I طبیعی را به نصف کاهش می دهند، این کاهش در مورد برخی جهش ها برای ایجاد فنوتیپ شدید کننده کافی است.

اکثر شیرخواران مبتلا به O.I نوع II کشنده در زمان تولد، به علت جهش غالب جدید در آنها، احتمال عودشان کم است و با سونوگرافی و بررسی مجسمه و عوامل اندام قابل شناسایی هستند، با کشت سلول های پره های کوریونی، قبل از تولد نیز قابل تشخیص اند.

سندرم اهلرز دانلوس نوع VI: به علت نقص در تغییر بعد ترجمه ایجاد می شود. گروه ناهمگنی از بیماری های یافت همبند است که با شکنندگی پوست، تحرک بیش از حد مفاصل و کش آمدن مفرط پوست همراه است. بیماری ناشی از تغییر معیوب بعد ترجمه کلاژن I و III به علت کمبود آنزیم لیزیل هیدروکسیلاز است.

اختلالات دژنرسانس عصبی (نورودژنراتیو)

آلزایمر: عموماً در دهه های هفتم تا نهم عمر ظاهر شده، اما اشکال تک ژنی اغلب زودتر و حتی در دهه سوم علامت دار می شوند. تابلو بالینی، متغیر است، اما شامل زوال پیش رونده حافظه و اعمال شناختی عالی تر مانند قدرت استدلال به علاوه تغییرات رفتاری است. نمایانگر دژنرسانس نورون ها خصوصاً در قشر گیجگاهی - آهیانه ای و هیپوکامپ هستند. رسوبات پتید بتا آمیلوئید و پروتئین ها، نقش مرکزی در ایجاد بیماری آلزایمر دارند. مهم ترین یافته آسیب شناختی، رسوب دو پروتئین رشته ای به نام پتیت $A\beta^2$ و پروتئین tau² در مغز است.

۲. A - پتید بتا آمیلوئید ۱۵۶.

۳. tau - ۲.

Osteogenesis Imperfecta - استنوز نایق ۱.



فصل ۱۰ | اساس مولکولی و بیوشیمیایی بیماری‌های ژنتیکی

محل تکرار در داخل ژن‌ها؛ نحوه ایجاد بیماری؛ میزان ناپایداری تکرارها در طی میوز یا میتوز و آثار والد منشأ بر گسترش تکرار. این تشابهات و تفاوت‌ها بین اختلالات تکرار سه‌نوکلئوتیدی در بیماری هانتینگتون و بیماری‌های دژنراسانس پیشرونده عصبی (آتروفی عضلانی نخاعی بولبار و آتاکسی نخاعی - مخچه‌ای اتوزوم غالب)؛ سندرم X شکننده؛ دیستروفی میوتونیک؛ آتاکسی فریدریش^۲، صادق است.

محتمل‌ترین مکانیسم برای توجیه بسیاری از جهش‌های ریز در نواحی توالی‌های تکراری کوتاه، جفت شدن نادرست لغزیده است. که به دنبال آن ممکن است درج‌شدگی در چنگال همانندسازی، با واسطه تکرارهای مستقیم (GAG)n باشد، درج‌شدگی هم به علت جدا شدن رشته نوساخته طی ساخت همانندسازی اتفاق می‌افتد. رشته جدید ممکن است به عقب لغزیده و هم ردیف با یکی از نسخه‌های تکراری دیگر غیر از نسخه هم‌رشته خود قرار گیرد و وقتی سنتز DNA از سر گرفته می‌شود مولکولی که به طرز نادرست ردیف شده است حاوی یک یا چند نسخه اضافی از تکرار است (پسته به تعداد نسخه‌های تکراری که واقعه ردیف شدن نادرست آنها را اصلاح دور زده است).

اختلالات پلی‌گلوتامینی

هانتینگتون: دارای بسیاری از خصوصیات شایع ژنتیکی و بیوشیمیایی اختلالات پلی‌گلوتامینی است. نوروپاتولوژی عمده، استحال استریاتوم و قشر مغز است. اولین تظاهر بالینی در میانسالی و به صورت اختلالات حرکتی (کره، دیستونی)، تغییرات شخصیتی، از بین رفتن تدریجی شناخت و نهایتاً مرگ است. HD^۲، اختلال اتوزوم غالب است. ظاهراً از دست رفتن عملکرد آلل جهش‌یافته (که باعث عدم کفایت هاپلو می‌شود) به علت توارث غالب در HD نیست، چون بیماران هتروزیگوت و هموزیگوت حامل جهش، فنوتیپ یکسان دارند و علاوه بر این حذف یک ژن HD فاقد فنوتیپ در انسان است بلکه آلل جهش‌یافته موجب ویژگی‌های جدیدی در پروتئین می‌شود. سن تظاهر HD متغیر است؛ حدود نیمی از افراد حامل یک آلل جهش‌یافته، تا سن ۴ سالگی علامت‌دار می‌شوند در برخی خانواده‌ها، با شروع بیمار زودرس (در کودکی یا نوجوانی) مشاهده می‌شود. ولی فقط وقتی رخ می‌دهد که ژن از پدر به ارث رسیده باشد. در بررسی انتقال بیماری در طول شجره‌نامه، مشاهده می‌شود که رفته رفته، بیماری در سن پایین و پایین‌تری ظاهر می‌شود به این پدیده انتظار گفته می‌شود که فقط وقتی دیده می‌شود که بیماری از طریق پدر بیمار منتقل شده باشد نه مادر.

2. Fried Reich Ataxia

هانتینگتون

پلاک‌های آمیلوئیدی شامل پپتید Aβ (از پروتئین کدشده توسط ژن مستعدکننده به FAD حاصل می‌شود) که در فضا خارج سلولی مخ مبتلایان به آلزایمر قرار می‌گیرند و APOE ژن مستعدکننده به آلزایمر کد می‌شود) هستند. کلافه‌های نوروفیبریلاری نیز اشکال هیپر فسفریله پروتئین تاو، هستند که برخلاف پلاک‌های آمیلوئید، در داخل نورون‌های آلزایمر یافت می‌شوند. پروتئین تاو، تجمع و پایداری میکروتوبول‌ها را که بر اثر فسفریلاسیون کاهش می‌یابد، تقویت می‌کند. کلافه نوروفیبریلاری از علل ایجاد استعاله نورونی در آلزایمر است. جهش‌های ژن TAU با نوعی اختلال اتوزوم غالب زوال عقل پیشانی - گیجگاهی^۱ در ارتباطند نه آلزایمر پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید، از طریق عمل مشترک β سکریتاز و γ سکریتاز، تعدادی پپتید Aβ به طول ۴۲-۴۰ اسید آمینه ایجاد می‌کند. پپتید Aβ42 سمی‌ترین آنها برای اعصاب، رشته‌سازترین آنهاست. ژن APOE، نوعی جایگاه مستعدکننده بیماری آلزایمر است. چندشکلی‌های APOE ممکن است بر تجمع پپتیدهای Aβ در مغز مبتلایان به آلزایمر تأثیر بگذارند.

اختلالات تکرار سه‌تایی

در تمام انواع توارث که تاکنون بحث کرده‌ایم، جهش مسئول، از نسلی به نسل دیگر پایدار است (تمام اعضا مبتلا یک خانواده، جهش به ارث رسیده یکسانی را به اشتراک دارند) در مقابل جهش‌های پویای ناپایدار یک ژن که شایع‌ترین آنها اختلالات تکرار سه‌تایی هستند. با انتقال ژن از نسل به نسل دیگر، تعداد تکرارهای سه‌تایی گسترش و افزایش یافته و منجر به اختلال عملکرد ژن می‌شود. شناخت بیماری‌های تکرار سه‌گانه با مشخص شدن گسترش تکرار سه‌گانه ناپایدار هم در لوکوس سندرم X شکننده و هم در ژن رسپتور آندروژن در بیماران مبتلا به دیستروفی میوتونیک و بیماری هانتینگتون یافت شد. در حال حاضر بیش از یک دوجین بیماری با مکانیسم گسترش تکرار سه‌گانه شناخته شده‌اند که تمام آنها عمدتاً نورولوژیک هستند. اگرچه تمام اختلالات سه‌تایی ناشی از جهش‌های پویای تکرارهای سه‌تایی هستند، تفاوت‌های قابل توجهی نیز بین اختلالات مختلف وجود دارد. طرح توارث غالب در بعضی و در سایرین مغلوب رخ می‌دهد. ژن‌های نوع وحشی مرتبط با این بیماری‌ها، چندشکل‌اند و تعداد متغیر اما کم‌واحدهای تکراری پشت سر هم دارند. میزان گسترش واحد تکراری که عامل بیماری استگاهی اندک (در دیستروفی عضلانی چشمی - حلقی) و گاهی بسیار زیاد (دیستروفی عضلانی مادرزادی یا سندرم X شکننده شدید) است.

تفاوت‌های دیگر عبارتند از: توالی بازها در واحد تکراری، اندازه تکرار در افراد طبیعی علامت‌دار نشده و افراد کاملاً مبتلا؛

1. Fronto Temporal Dementia



GBS ژنتیک

بارزترین یافته غیرطبیعی در بافت‌های درگیر، انکلوژیون‌های هسته‌ای است که شامل پروتئین‌های دیگر و پروتئین جهش‌یافته پلی‌گلوتامین گسترش یافته است که نمایانگر خم شدن نادرست پروتئین است. مسیر پلی‌گلوتامینی گسترش یافته (و نه کل پروتئین مادی قطعه گسترش یافته) ظاهراً برای ایجاد مرگ نورونی کافی است.

سندرم X شکننده

شایع‌ترین شکل ارثی عقب‌افتادگی ذهنی متوسط است. بعد سندرم داون در رتبه دوم، بین علل عقب‌ماندگی ذهنی متوسط افراد مذکر قرار دارد. اصطلاح سندرم X شکننده، به نشانگر سیتوژنتیکی روی کروموزوم X در محل $xq27.3$ اطلاع می‌شود که مکانی شکننده است و در آن، کروماتین نمی‌تواند در طی میتوز به‌طور مناسب متراکم شود. این بیماری در اثر بسط وسیع یک تکرار سه‌تایی CAG واقع در ناحیه ترجمه نشده ۵ اولین اگزون ژنی به نام FMR1 تعداد طبیعی تکرارها تا ۶۰ عدد، درحالی‌که در مبتلایان به سندرم X شکننده تمام‌عیار، به چندین هزار تکرار می‌رسد. وجود بیش از ۲۰۰ نسخه از توالی تکراری موجب متیلاسیون بیش از حد سیتوزین‌ها در توالی پیشبر FMR1 می‌شود که شکلی از تغییر DNA است و جلو عملکرد طبیعی پیشبر را گرفته، بروز را خاموش می‌کند. گسترش و متیلاسیون شدید، ظاهراً مانع همانندسازی یا تراکم کروماتین یا هر دو می‌شود و مکان شکننده کروموزومی را ایجاد می‌کند. تفاوت HD با سندرم X شکننده؛ توالی تکراری در سندرم X شکننده CGG در بخش ترجمه نشده ۵ یک ژن است و گسترش‌های تکرار ۲۰۰ تا چندین هزار بار می‌باشد درحالی‌که در بیماری پلی‌گلوتامینی، گسترش در ناحیه رمزگردان و در محدوده ۴۰ تا ۱۲۰ نسخه CAG است. سندرم X شکننده برخلاف بیماری‌های پلی‌گلوتامینی، به‌علت از دست رفتن عملکرد یک ژن است نه سمیت یک پروتئین غیرطبیعی. افراد حامل بی‌علامت بسط‌های پیش‌جهشی و پدیده انتظار دارند ولی در آلل‌های پیش‌جهشی FMR1، از ۶۰ تا ۲۰۰ نسخه متغیر می‌باشد به مراتب بیشتر از HD است و بسط آلل‌های پیش‌جهشی، در رده زاینده مؤثر روی می‌دهد نه مذکر. سرانجام میزان ناپایداری میتوزی در سندرم X شکننده، به مراتب بیشتر از آنچه در HD دیده می‌شود، است پس تنوع به مراتب بیشتری در تعداد تکرارهای یافت شده در بین سلول‌های یک بافت و بین بافت‌های پیکری مختلف در یک فرد می‌شود.

دییسترونی میوتونیک (عضلانی)

نوعی میوپاتی اتوزومی غالب است و با میوتونی، دیسترونی

خصوصیات گفته‌شده در مورد یک بیماری اتوزمال غالب قابل توجه نیست ولی با کشف جهش بیماری که یک بسط از تکراری‌های سه‌تایی CAG (کدکننده گلوتامین) در ناحیه کدکننده ژن یک پروتئین با عملکرد ناشناخته به نام هانتینگتون توجیه می‌شود افراد نرمال حامل ۹ تا ۳۵ (متوسط ۱۸ تا ۱۹ تکرار CAG در ژن HD هستند افراد مبتلا به HD، حامل ۴۰ تکرار یا بیشتر (متوسط ۴۶) هستند. تعداد مرزی یعنی ۳۶ تا ۳۹ تکرار معمولاً با بیماری همراه هستند ولی تعدادی از افراد با این میزان تکرار علامتی از بیماری حتی در سنین بالا نشان نمی‌دهند به هر حال وقتی گسترش تکرار به بیش از ۴۰ برسد، تظاهر بیماری اجتناب‌ناپذیر است و هرچه بسط توالی بیشتر باشد، تظاهر بیماری زودتر خواهد بود. در HD برخلاف جهش‌های ثابت، اندازه تکرار حین انتقال گسترش می‌یابد. گاهی افراد غیرمبتلا، آلل‌هایی با طور تکرار بالاترین حد طبیعی حمل کنند که در طی میوز می‌توانند تا ۴۰ تکرار یا بیشتر گسترش پیدا کنند. آلل‌های CAG تکراری در بالاترین حد طبیعی که بیماری ایجاد نمی‌کنند اما قادر به بسط تا حد بیماری‌زا شدن هستند، پیش‌جهش (premutation) نامیده می‌شوند. بسط در HD بیشتر در اسپرمیوز رخ می‌دهد که توجیه‌کننده است که چرا شکل شدید بیماری با تظاهر در سن پایین که در مورد بزرگ‌ترین بسط یافتگی‌ها دیده می‌شود، اغلب از پدر به ارث می‌رسد. تکرارهای بسط یافته ممکن است در طی میتوز سلول‌های سوماتیک همچنان ناپایدار باشند منجر به درجاتی از موزائیسیم سوماتیک (از نظر تعداد تکرارهای بافت‌های مختلف یک فرد) شوند.

آتروفی عضلانی نخاعی - بولبار و سایر اختلالات پلی‌گلوتامین

بیماری‌هایی مثل آتروفی عضلانی نخاعی - بولبار وابسته به X مغلوب و انواع گوناگون آتاکسی‌های نخاعی - مخچه‌ای اتوزومی غالب، به‌واسطه گسترش CAG کدکننده پلی‌گلوتامین ایجاد می‌شوند. این حالت از نظر ژن درگیر، محدوده طبیعی تکرار توالی، آستانه بیماری بالینی ناشی از گسترش توالی و نواحی گرفتار مغز با یکدیگر تفاوت دارند. عملکرد طبیعی پروتئین‌هایی حاوی تکرارهای CAG گسترش یافته عمدتاً ناشناخته‌اند، به استثنای SBMA که در آن، گسترش در ژن گیرنده هورمون آنلوژن روی می‌دهد. پروتئین‌های جهش‌یافته با پلی‌گلوتامین گسترش یافته، خواص جدیدی به پروتئین اعطا می‌کند که به نورون‌ها صدمه زده و با مکانیسم سمی، دژنراسانس عصبی ایجاد می‌کنند. با این‌که پروتئین جهش‌یافته، به‌طور گسترده در دستگاه عصبی و بافت‌های دیگر بروز می‌یابد، فقط زیرگروهی از نورون‌ها درگیر می‌کنند، چون بسیار آسیب‌پذیر به آثار سمی پروتئین جهش‌یافته هستند.



فصل ۱۰ | اساس مولکولی و بیوشیمیایی بیماری‌های ژنتیکی

۱۰۰۰ مولکول mtDNA هستند از استثنای بارز، اووسیت بالغ است که بیش از ۱۰۰/۰۰۰ نسخه دارد (یک سوم کل محتوا DNA سلول).

کمپلکس OXPHOS نقش مرکزی در سه عملکرد اصلی میتوکندری دارد:

۱. عملکرد اصلی OXPHOS^۳، تولید قسمت اعظم انرژی سلول است؛ کاهش تولید ATP، مشخصه بیماری mtRNA است.

۲. عمل بعدی آن، تولید بنیان‌های واکنشی اکسیژن به‌عنوان فراورده‌های فرعی OXPHOS است. پس افزایش تولید بنیان‌ها، مشخصه بیماری OXPHOS است.

۳. در روند آپوپتوز، برخی پلی‌پپتیدهای OXPHOS میتوکندری دخیل هستند. بنابراین جهش mtRNA، استعداد به آپوپتوز را زیاد می‌کنند. میوپاتی میتوکندریایی، اغلب با جهش mtRNA مرتبط است، با رشته‌های قرمز ناهموار مشخص می‌شود.

ژنوم mtRNA با سرعتی حدود ۱۰ برابر DNA هسته‌ای جهش پیدا می‌کند. محدوده بیماری بالین متنوع است، هرچند بیماری عصبی - عضلانی غالب می‌باشد. سه نوع جهش در mtRNA شناسایی شده: ۱) جهش‌های بدمعنی را نواحی رمزگردان ژن‌هایی که فعالیت یک پروتئین OXPHOS را تغییر می‌دهند. ۲) جهش‌های نقطه‌ای در ژن‌های tRNA یا rRNA، که ساخت پروتئین‌های میتوکندری را مختل می‌کنند و ۳) بازآرایی‌هایی که حذف‌شدگی یا مضاعف‌شدگی‌هایی در مولکول mtDNA ایجاد می‌نمایند.

توارث مادری mtRNA

چون برخلاف فراوانی میتوکندری‌ها در هر تخمک اسپرم حاوی میتوکندری ناچیز است که پایدار نمی‌ماند، بنابراین کودک تمام mtDNA خود را از مادر به ارث می‌برد. هیچ‌یک از فرزندان مرد حامل جهش، DNA معیوب را به ارث نخواهند برد برعکس فرزندان زن حامل به ارث می‌برند. مثال جهش mtDNA نوروباتی ارشی^۴ آپتیک لبر است.

یک ویژگی منحصر به فرد ژنتیک mtDNA از آنجا ناشی می‌شود که بیشتر سلول‌ها حاوی بیش از ۱۰۰۰ مولکول mtDNA هستند. وقتی یک جهش در mtDNA رخ می‌دهد، ابتدا فقط در یکی از مولکول‌های mtDNA موجود در یک میتوکندری وجود دارد. وقتی که میتوکندری در اثر شکافت ساده تقسیم می‌شود، هر مولکول mtDNA در داخل میتوکندری همانندسازی می‌کند.

عضلانی، کاتاراکت، کم‌کاری غدد جنسی، طاسی پیشانی و تغییرات نوار مغز همراه هستند. به‌علت فقدان نفوذ و بروز متغیر شدت بالینی و سن شروع علائم، معروف است. نوع مادرزادی، شدید و از علل عقب‌ماندگی ذهنی است. فرزند بیمار، از مادر مبتلا با بروز خفیف متولد می‌شود یا مادری که از بیماری خود آگاه نیست بنابراین شجره‌نامه دیستروپی میوتونیک مثل HD و سندرم x شکننده، شواهد واضح پدیده انتظار را نشان می‌دهد. بیماری با تزیاید تکرار توالی CTG در ناحیه ترجمه نشده ۳ یک ژن پروتئین کیناز (DMPK) روی کروموزوم ۱۹ مرتبط است. محدوده طبیعی تکرار ۵ تا ۳۰ بار می‌باشد. در ابتلا خفیف ۵۰ تا ۸۰ نسخه، در افراد شدیداً مبتلا، دارای بیش از ۲۰۰۰ نسخه وجود دارد.

هر دو والد می‌تواند یک نسخه تزیاید یافته را انتقال دهد، اما مردها می‌توانند تا ۱۰۰۰ نسخه از تکرار را منتقل کنند، درحالی‌که گسترش یافتگی‌های واقعاً زیاد حاوی هزاران تکرار، صرفاً در گامت‌سازی مؤثر دیده می‌شود. دیستروپی میوتونیک مادرزادی همیشه منشأ مادری دارد چون ناشی از بسط یافتگی‌های بسیار زیاد در حدود چندین هزار است.

آتاکسی فریدریش

نوعی آتاکسی نخاعی - مخچه‌ای است. برخلاف بقیه، اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسد. معمولاً قبل نوجوانی و با ناهماهنگی حرکات اندام‌ها، دشواری تکلم، کاهش یا فقدان رفلکس‌های تاندونی، اختلال حس وضعیت و حس ارتعاش، اسکولیوز^۱ و بدشکلی پاها همراه است. اکثراً ناشی از تزیاید سه‌تایی AAG واقع در اینترونی از یک ژن کدکننده نوعی پروتئین میتوکندریایی به نام فراتاکسین^۲ می‌باشد (در متابولیسم Fe دخالت دارد). در افراد طبیعی تکرار ۷ تا ۳۴ نسخه، درحالی‌که در بیماران بین ۱۰۰ تا ۱۲۰۰ نسخه است. بسط در اینترون و بیان طبیعی ژن فراتاکسین تداخل می‌کند. به‌علت مغلوب بودن بیماری، فقدان بیان هر دو آلل برای ایجاد بیماری لازم می‌باشد. تعداد کمی بیمار هتروزیگوت مرکب است که در آنها یک آلل، جهش شایع تکرار AAG اینترونی تزیاید یافته و آلل دیگر، نوعی جهش نوکلئوتیدی است.

بیماری‌های DNA میتوکندریایی

DNA میتوکندریایی، به‌صورت کروموزوم حلقوی در داخل میتوکندری قرار دارد که حاوی ۳۷ ژن شامل دو نوع RNA، ۲۲ تا tRNA و ۱۳ پلی‌پپتید که زیرواحدهای آنزیم‌های دخیل در فسفریلاسیون هستند، را کد می‌کنند. اکثر سلول‌ها حاوی حداقل

3. OXPHOS - آنزیم‌های فسفریلاسیون اکسیداتیو.

4. LHON

1. Scoliosis

2. Frataxin



GBS ژنتیک

که حداقل یک ژن هسته‌ای فراوانی ملکول‌های mtDNA را تنظیم می‌کند

این بیماری سندرم حذف mtDNA نام دارد و مشخصه آن کاهش کمی تعداد نسخه‌های mtDNA در انواع بافت‌ها است. از نظر بالینی، شامل میوپاتی و خصوصیات دیگر که در بیماری mtDNA یافت می‌شود، مشخص می‌شود.

فنتوپ اختلالات میتوکندریایی

بیماری‌های میتوکندریایی غالباً دستگاه عصبی - عضلانی را (احتیاج به فسفریلاسیون اکسیداتیو سالم جهت نیاز زیاد به انرژی دارد) درگیر می‌کند و سبب آنسفالوپاتی، میوپاتی آتاکسی، دژنراسانس شبکیه و از دست رفتن عملکرد عضلات خارجی چشم می‌شوند. امکان دارد شامل اختلال عملکرد کبدی، نارسایی مغز استخوان، کمبود سلول‌های جزیره‌ای پانکراس، دیابت، ناشنوایی و نیز اختلالات دیگر باشد در برخی بیماری‌های mtDNA مانند صرع میوکولونیک همراه با رشته‌های قرمز ناهموار^۱ هتروپلاس شایع است.

توارث مادری، پیچیدگی بیشتر دارد زیرا هر کودک تعداد متغیری میتوکندری حامل جهش به ارث خواهد برد. هتروپلاسمی در سندرم Kearns Sayre و سندرم Pearson قانون می‌باشد. این اختلالات تک‌گیر دیده شده و توارث مادری وجود ندارد، چون هر بیماری نشانگر جهش جدیدی در mtDNA است. هرچند هتروپلاسمی علت عمده تنوع فولوتیپی است، عوامل دیگری هم در این امر نقش دارند. شواهد قوی به نفعی این عوامل از خانواده‌های حامل جهش‌های مرتبط با LHON که یک بیماری با جهش‌های هوموپلاسمیک است، به دست می‌آید. LHON، از نظر فنوتیپ به صورت کاهش سریع و دوطرفه دید مرکزی به علت مرگ عصبی بینایی در بالغین جوان بروز می‌یابد، افراد مبتلا ممکن است زن یا مرد باشند ولی افزایش قابل توجه و توجیه نشده‌ای در نفوذ این بیماری در مردان دیده می‌شود این واقعیت که جهش‌های LHON به ندرت منجر به فنوتیپ‌های خارج چشمی می‌شوند و این که نفوذ متأثر از جنس دارند نشان می‌دهد که LHON در اصل چندعاملی می‌باشد. در ضمن، در اصل عوامل اکوزنتیکی مهم (مصرف الکل و سیگار) مرتبط با افزایش احتمال نابینایی در حاملین جهش‌های LHON هستند.

بیماری‌های فارماکوژنتیک

حوزه خاص از ژنتیک بیوشیمیایی است و با تنوع پاسخ‌دهی به داروها به علت تفاوت ژنتیکی سروکار دارد. که شامل توانایی بدن

1. Myoclonic Epilepsy with Ragged red Fibers

مولکول‌های mtDNA به صورت تصادفی بین اورگان‌های جدید تقسیم می‌شوند و mtDNA‌های خود را به صورت تصادفی بین دو سلول دختر توزیع می‌کنند. بنابراین وقتی یک سلول حاوی مخلوطی از mtDNA‌های طبیعی و جهش‌یافته تقسیم می‌شود، سلول‌های دختر ممکن است برحسب تصادف، میتوکندری‌هایی را دریافت کنند که حاوی فقط یک جمعیت خالص از mtDNA‌های جهش‌یافته هستند (هوموپلاسمی)؛ یا سلول دختر ممکن است مخلوطی از دو نوع میتوکندری را دریافت کند (هتروپلاسمی).

چون بروز فنوتیپ وابسته به درصد نسبی mtDNA طبیعی و جهش‌یافته است، کاهش نفوذ بروز متغیر و پلیوتروپی، از خصوصیات معمول شجره‌نامه اختلالات میتوکندریایی می‌باشد.

هتروپلاسمی با سه خصوصیت ژنتیک mtDNA همراه است: (۱) مولکول‌های mtDNA‌های دچار حذف‌شدگی گروه شایعه‌ای از جهش، عموماً از مادران مبتلا به فرزندان منتقل نمی‌شوند. خانم‌های حامل جهش‌های نقطه‌ای mtDNA هتروپلاسمیک یا مضاعف‌شدگی‌های mtDNA، معمولاً بعضی از mtDNA‌های جهش‌یافته را به فرزند خود منتقل می‌کنند. (۲) تعداد مولکول‌های mtDNA در هر اووسیت قبل از این که تکثیر شده و به مقادیر عظیمی در اووسیت بالغ برسد کاهش می‌یابد. این محدودیت و تزاید بعدی mtDNA در طی تخمک‌سازی را گلوگاه ژنتیکی گویند. در نتیجه تنوع درصد مولکول‌های mtDNA جهش‌یافته در فرزند، مادر حامل، حداقل تا حدی با نمونه‌گیری از زیرگروهی از mtDNAs در طی تخمک‌سازی ناشی می‌شود. (۳) علی‌رغم تنوع میزان هتروپلاسمی ناشی از گلوگاه ژنتیکی، مادران با درصد زیاد mtDNA جهش‌یافته نسبت به مادران با درصد کمتر، به احتمال بیشتری از نظر بالینی مبتلا هستند.

تعامل بین ژنوم‌های میتوکندریایی و هسته‌ای

چون هم ژنوم هسته‌ای و هم ژنوم میتوکندریایی در تولید پولی‌تیپ‌های OXPHOS نقش دارند، در بسیاری از مواقع فنوتیپ‌های مرتبط با جهش در ژن‌های هسته‌ای از جهش‌های مرتبط با mtDNA قابل افتراق نیستند. با این حال بر طبق شواهد رابطه مستقیم‌تری بین ژنوم هسته‌ای و میتوکندریایی وجود دارد. یکی از مدارک دال بر این امر، سندرم حذف‌شدگی‌های با انتقال اتوزومی در mtDNA است با فنوتیپ شلیه افتالموپلزی خارجی پیشرونده مزمن (CPEO) می‌باشد. بیش از یک ژن اتوزومی ممکن است برای یک پارچگی mtDNA طبیعی مورد نیاز باشد، چون هر اشکال اتوزومی غالب و هم اتوزومی مغلوب این سندرم شناسایی شده‌اند. یک بیماری اتوزومی نادر دیگر، نشان داده است



فصل ۱۰ | اساس مولکولی و بیوشیمیایی بیماری‌های ژنتیکی

دیگر ناشی از جایگزینی بدمعنی است یعنی آلل k، اما هموزیگوت k/k افزایش حساسیت به سوکسینیل کولین نشان نمی‌دهند. مرکب ژنتیکی A، k، گاهی حساس و گاهی غیرحساس اند. کمبود کولین استراژ، معمولاً به علت هموزیگوت بودن A است، که آنزیم تولیدی به طور کیفی اصلاح شده و فعالیت کمتری دارد.

سایر بیماری‌های فارماکوژنتیک مهم

چندشکلی استیل‌اسیون

اولین بار در طی درمان با ایزونیازید، بعد مشاهده نوروپاتی محیطی کشف شد. سرعت ناپدید شدن ایزونیازید از پلاسما، توزیع دو کوهانه (استیله کننده سریع و آهسته) دارد. این فنوتیپ متفاوت به علت تفاوت‌های آللی در یک ژن NAT^۴، روی کروموزوم ۸ است. استیله کننده‌های آهسته، برای آلل‌های مغلوب، هموزیگوت‌اند. غیرفعال کننده‌های سریع، هموزیگوت یا هتروزیگوت طبیعی‌اند. استیله کننده‌های سریع، میزان شکست بالاتر در درمان یک هفته‌ای یکبار با ایزونیازید برای سل، مقادیر بالا هیدرالازین^۵ برای کنترل فشارخون و داپسون^۶ برای درمان جذام و عفونت‌های دیگر؛ نشان می‌دهند برعکس استیل کننده‌های آهسته، در معرض افزایش خطر ابتلا به سندرم دارویی شبیه SLE^۷ بر اثر هیدرالازین واکنش‌های خونی ناخواسته بر اثر ایزونیازیدها و پاسخ‌های سوءایدهوسنکراتیک^۸ ناشی از سولفون هستند. در صورت برخورد با آریلامین‌های سرطان‌زا (بنزیدین)، افزایش بروز سرطان مثانه و در خانم‌های سیگاری یائسه، سرطان پستان دیده می‌شود.

پورفیری حاد متناوب: نوعی اختلال اتوزوم غالب همراه اختلال متناوب عملکرد عصبی است. حملات بالینی، توسط تعداد زیادی از داروها، هورمون‌های استروئیدی و گرسنگی طول کشیده آغاز می‌شوند. نقص اصلی، کمبود پورفوبیلینوژن و آمیناز می‌باشد (آنزیم، مسیر ساخت هم است). در پاسخ به وقایعی که غلظت هم در سلول‌های کبدی کاهش می‌دهند، بروز بالینی داریم. داروهای خطرناک برای بیماران، شامل باریتورات‌ها، برخی هورمون‌های جنسی و مواد شیمیایی متعدد دیگر هستند. در اثر برخورد با آنها، ساخت سیتوکروم p450 کبدی (پروتئین حاوی هم) افزایش می‌یابد. پس سطح سلولی هم افت کرده و مهار دلتا آمینولولینیک کاهش یافته و بروز آن افزایش یافته. بنابراین، کمبود نسبی هم به علت کاهش PBG و آمیناز و کاهش ذخیره هم، مسئول افزایش

در حذف، محل، متابولیسم و دفع داروها یا متابولیت‌های آنها است. این نوع تنوع شامل اثر باریتورات‌ها^۱ در ایجاد بیماری در مبتلایان به پورفیری حاد متناوب و اثر مصرف الکل توسط بانوان باردار بر بروز سندرم الکلی جنینی^۲ می‌باشد.

با توجه به تنوع طبیعی در پاسخ دارویی "توان" یک دارو با دوزی که ایجاد اثر معین در ۵۰ درصد جمعیت تعریف می‌شود. برای صفات ژنتیکی، تنوع پیوسته بر پایه توارث چندعاملی یا ترکیبی از عوامل ژنتیکی و محیطی است. یافتن توزیع جمعیتی دو کوهانه یا سه کوهانه از فعالیت یک آنزیم متابولیزه کننده دارو، ممکن است نشان دهد این آنزیم توسط آلل‌هایی در یک جایگاه چندشکل منفرد کد می‌شود.

مشکلات ژنتیکی در بیهوشی

هیپرترمی بدخیم

اتوزوم غالب است که امکان پاسخ ناخواسته به تمام بیهوش کننده‌های استنشاقی رایج و شکل کننده‌های عضلانی مانند کلرید سوکسینیل کولین وجود دارد و با تب بسیار بالا، انقباض طول کشیده عضلانی و کاتابولیسم همراه می‌باشد. بروز در کودکان بیشتر از بالغین است، تعداد مردان مبتلا، ۲/۵ برابر بانوان است که این تفاوت احتمالاً اساس هورمونی دارد. اختلال فیزیولوژیک بنیادی در این بیماری، افزایش سطح کلسیم یونیزه در سارکوپلاسم عضله می‌باشد. که باعث سفتی عضلات افزایش دما بدن و تغییرات غیرطبیعی دیگر می‌شود. در اکثر موارد، با جهش در ژن ۱۹ pyR۱ کل کد کانال رها سازی یون کلسیم می‌باشد. استفاده از دانترونی سدیم در پیشگیری از پاسخ یا کم کردن شدت آن در صورت بروز حمله‌ای غیرمنتظره مؤثر است.

کولین استراژ سرم و حساسیت به سوکسینیل کولین: آنزیم کولین استراژ سرم، خاصیت هیدرولیز کردن استرهای کولین مثل Ach و سوکسینیل کولین (شل کننده عضلانی، مرکب از ۲ تا ۳ Ach) را دارد، بنابراین آنزیم، سوکسینیل کولین رسیده به صفحه انتهایی حرکتی را کاهش می‌دهد. در افراد با آلل غیرمعمول آنزیم، هموزیگوت، قادر به تجزیه سوکسینیل کولین با سرعت طبیعی نیستند به صورت آینه طول کشیده و نیاز به حمایت تنفس مصنوعی دارد.

عوامل اصلی تعیین کننده فعالیت کولین استراژی در پلاسما، دو آلل همتراز ژن BCHE^۳ به نام آلل‌های معمول U و غیرمعمول A هستند. آلل A، ناشی از نوعی جهش بدمعنی می‌باشد (Asp70Gly).

1. Berbiturates
2. Fetal Alcohol Syndrome
3. BCHE - بوتیریل کولین استراژ

4. NAT - استیل ترانسفراز در کبد - N2
5. Hydralazine
6. Dapsone
7. Systemic Lupus Erythematosus
8. Idiosyncratic



GBS ژنتیک

ژنتیکی ناشناخته دارند. در صورت شناخته شدن نقش محیطی، فرصتی برای مداخله مؤثر وجود دارد، مثلاً سیگار عامل محیطی است که مبتلایان به آمفیژم باید از سیگار به عنوان عامل محیطی خودداری کنند چون اسید آمینه مهم متیونین در مکان α_1 -AT² را اکسیده و توانایی آن در مهار الاستاز را ۲۰۰۰ برابر کاهش می دهد. اکثر بیماری های دارای توارث پیچیده L درمان طبی یا جراحی قابل درمان هستند مثل دیابت شیرین نوع ۱، درمان جایگزینی انسولین، عوارض را قابل توجه بهبود می بخشد. درمان جراحی اختلالات چندعاملی نیز می تواند بسیار موفقیت آمیز باشد، مثل نقایص مادرزادی قلب، کام شکری، لب شکری تنگی پیلور.

بیماری های تک ژنی، متأسفانه فعلاً درمان ناقص دارند. در صورت آگاهی از نقص بیوشیمیایی اساسی، احتمال موفق بودن درمان را بیشتر می کند.

وضعیت ناراضی کننده فعلی درمان بیماری های ژنتیکی، به علت عوامل متعددی است:

۱. **ژن شناسایی نشده یا پاتوژنز نامشخص** جایگاه جهش یافته در بیش از ۷۵ درصد بیماری ها، ناشناخته است، مثلاً در pku، مکانیسم افزایش phe به خوبی درک نشده.
۲. **آسیب کشنده پیش از تشخیص** بعضی از جهش ها در اوایل تکامل اثر می کنند یا باعث آسیب برگشتناپذیر قبل از تشخیص می شوند. در برخی موارد این مشکلات را درصد وجود تاریخچه خانوادگی یک بیمار ژنتیک یا انجام غربالگری برای شناسایی زوج در حال خطر می توان پیش بینی کرد. در مورد دوم، درمان قبل تولد، گاهی برای حالات طبی و نیز جراحی امکان پذیر است.

۳. **فوتوپ های شدید باید اولین فوتوپ هایی هستند که شناسایی می شوند.** معمولاً افراد شدیداً مبتلا که اغلب کمتر به درمان پاسخ می دهند در مقایسه با افراد مبتلا خفیف زودتر شناسایی می شوند.

ملاحظات خاص در بیماری های ژنتیکی

نیاز به ارزیابی درازمدت درمان: در بیماری های ژنتیکی احتمالاً بیش از سایر رشته های طب، درمانی که ابتدا موفقیت آمیزتر است، نهایتاً ناقص شناخته می شود. این مشکل ۳ جنبه دارد.

۱. درمان ممکن است در ابتدا موفق باشد و فقط با تحت نظر گرفتن طولانی تر نشان داده شود که از جهات جزئی ناکافی است مثل pku که کودکان درمان شده IQ طبیعی دارند و بدون عقب ماندگی ذهنی می باشد، اما اختلالات اندک در یادگیری و مشکلات رفتاری که کارایی تحصیلی

ثانویه ستاز تا سطحی بیشتر از محدوده طبیعی است. این واقعیت که نصف فعالیت طبیعی دامیناز برای برآوردن بار متابولیک در برخی موفقیت ها نیست، هم بیان غالب بیمار و هم ماهیت بیمار بالینی را توجیه می کند. دستگاه های عصبی محیطی، اتوزوم و مرکزی همگی گرفتار می شوند و تظاهرات بالینی متنوع اند. در واقع این بیماری یکی از بزرگترین مقلدهای طب بالینی است که تظاهرات آن را درد حاد شکمی تا سایکوز متغیر است.

کمبود گلوکز ۶ - فسفات و هیدرژناز: کمبود G6PD وابسته به X، شایع ترین نقص آنزیمی بیماری زا در انسان است. از نظر بالینی، مستعد همولیز دارویی هستند. ناهمگن ترین اختلال ژنتیکی شناخته شده است.

همه جهش ها نقطه ای هستند، به جز حذف شدگی داخل چهارچوبی تعداد کمی از کدون ها هستند. کمبود G6PD همانند هموگلوبین سلول داسی و تالاسمی، تا حدی در برابر مالاریا محافظت می کند. این اختلال زمانی مورد توجه قرار گرفت که، دارو ضد مالاریا پیرماکین سبب کم خونی همولیتیک در برخی مردان سیاه پوست آمریکایی می شود. بعداً مشخص شد افراد کمبود G6PD یکی از فراورده های G6PD، NADPH است که منبع اصلی اکسی والان احیا کننده در RBC است و سلول را در برابر صدمه اکسیداتیو ناشی از بازسازی گلو تاتیون احیا شده محافظت می کند. بنابراین داروهای اکسید کننده مانند پیرماکین، باعث همولیز در افراد کمبود G6PD می شود.

ترکیبات منسب دیگر شامل: آنتی بیوتیک های سولفانامیدی، سولفون ها مانند داپسون، نفتالین و ترکیبات دیگر. فاوسیم، کم خونی همولیتیک شدید ناشی از خوردن لوبیا پهن^۲ و سیس فابا، به علت کمبود G6PD است.

فارماکوژنومیک^۳: حداقل دو جنبه دارد: ۱) طراحی داروهای جدید، شدیداً تحت تأثیر آگاهی از تمام ژن ها است. ۲) می توان طرح فارکوژنتیک هر فردی را که نامزد دریافت دارو است، ایجاد کرد که ۲ فایده دارد: الف) پاسخ ناخواسته به یک دارو راحتی برون آگاهی از متابولیسم دارو و یا آلل های خاص تعدیل کننده پاسخ پیش بینی می کنند. ب) پیدایش طرح SNP فارکوژنتیک، شامل پیش بینی کارایی احتمالی دارو در یک فرد قبل تجویز آن، امکان پذیر باشد.

درمان بیماری های ژنتیکی

وضعیت فعلی درمان بیماری های ژنتیکی

بیماری های چندعاملی در اکثر موارد، اجزای محیطی و نیز

1. Favism
2. Vicia Faba
3. Pharmacogenomics

4. α_1 -AT - آنتی تریپسین α_1



فصل ۱۰ | اساس مولکولی و بیوشیمیایی بیماری‌های ژنتیکی

دهد؛ چون ممکن است در صورت تداخل با فراورده آل نرمال یا سایر پروتئین‌ها اثر منفی غالب اعمال کند. انتقال ژن طبیعی، در استئوز ناقص درمان آسان‌تری از افراد دارای زنجیره‌های کلاژن غیرطبیعی، از نظر کیفی دارند، چون، سهم مؤثر ژن انتقال یافته در گروه دوم کاهش می‌یابد.

درمان اختلالات متابولیسمی

محدودیت رژیم غذایی، از روش‌های قدیمی و مؤثر در کنترل بیماری‌های ژنتیکی می‌باشد. عیب این روش آن است که نیاز به پذیرش دائمی یک رژیم غذایی محدود شده و اغلب مصنوعی دارد. برای گروهی از بیماران که نقص آنزیمی خفیف دارند (آل‌های جهش‌یافته نشت‌دار)، اغلب کسر کوچکی از ترکیب مسئول را تحمل کرد؛ بنابراین، محدودیت غذایی کمتر اعمال می‌شود، اگر ماده مغزی ضروری نباشد، می‌توان آن را کلاً از رژیم غذایی حذف کرد. مثل گالاکتوز که بدن برای نیاز کم، از گلوکز استفاده می‌کند. در pku، میزان نقص هوشی، مستقیماً با تأخیر شروع رژیم حاوی phe کم مرتبط است. با حفظ سطح را زیر ۴/۰ میلی‌مول حفظ کنیم، می‌توان به‌طور مؤثر آن را درمان کرد.

جایگزینی^۴ فراهم‌سازی متابولیت‌های ضروری، کوفاکتورها، یا هورمون‌هایی که کمبودشان به‌علت نوعی بیماری ژنتیکی است، از لحاظ نظری و عملی آسان می‌باشد مثل هیپوتیروئیدی مادرزادی که به‌علت انواعی از نقایص تشکیل غده تیروئید با فراورده اصلی آن (تیروکسین) ایجاد می‌شود، را با تجویز تیروکسین در کوتاه‌ترین زمان ممکن بعد تولد آغاز کرد. مثال دیگر، کمبود بیوتینیداز، که جلوی تولید بیوتین از پروتئین‌های بیوتینیل را می‌گیرد، بنابراین شروع تجویز خوراکی پیش از بروز عوارض عصبی جدی، کاملاً تصحیح‌کننده است.

منحرف‌سازی^۵ کاربرد تقویت شده مسیرهای متابولیسمی جایگزین برای کم کردن غلظت متابولیت مضر است. مثلاً برای درمان اختلالات چرخه اوره کاربرد دارد، در صورت قطع چرخه اوره با نقص آنزیمی مانند کمبود آرژینو سوکسینات سنتتاز یالپاز، هیپرامونمی ایجاد می‌شود که می‌تواند با محدود کردن پروتئین رژیم غذایی کنترل کرد. با منحرف‌سازی به‌سمت مسیر متابولیسمی کم‌اهمیت‌تر و ساخت ترکیبات بی‌ضرر، می‌توان آمونیاک را به سطوح طبیعی کاهش داد. مثل تجویز مقادیر زیاد بنزوات سدیم، که با ترکیب با گلیسین و ایجاد هیپورات از ادرار دفع می‌شود. بنابراین به‌علت افزایش ساخت Gly، آمونیاک مصرف می‌شود. با منحرف‌سازی کلسترول افزایش یافته به‌سمت ساخت

آنها را مختل می‌کند. بروز می‌دهند.

۲. متعاقب درمان موفق یک عضو، ممکن است غیرمنتظره در بافت‌هایی به‌علت عدم بقا درازمدت بیمار، پیشتر ابتلا بالینی مشاهده نشده بود، رخ دهد. مثل گالاکتوزومی (فاقد آنزیم GALT^۱ و ناتوانی در متابولیزه کردن گالاکتوز و اجزای لاکتوز دارند) شیرخواران مبتلا، معمولاً در بدو تولد طبیعی، اما هفته‌ها بعد مصرف شیر، شروع به بروز مشکلات گوارشی، سیروز کبد و کاتاراکت می‌کنند. در صورت عدم تشخیص، باعث عقب‌افتادگی ذهنی شدید شده و اغلب کشنده است. علی‌رغم درمان دقیق، بانوان مبتلا، نارسایی تخمدان به‌علت تداوم سمیت Gal دارند. مثال دیگر سیستینوز^۲ (تجمع سیستین در لیزوزوم‌ها به‌علت نقص در خارج کردن سیستین) که در ابتدا موجب نارسایی کلیه می‌شود، با افزایش سن و پیوند کلیه، دچار کم‌کاری تیروئید، بیماری سلول‌های جزیره‌ای (دیابت) و اختلالات عصبی گوناگون می‌شوند. همچنین در جهش در ژن رتینوبلاستوم، درمان موفقیت‌آمیز تومور چشمی در سال‌های اول، باعث افزایش خطر ابتلا به نوعی بدخیمی مستقل، استئوسارکوم^۳، بعد دهه اول عمر می‌شود.

۳. ممکن است درمانی که در کوتاه‌مدت فاقد عوارض تصور می‌شد، در درازمدت با مشکلات جدی همراه باشد. مثلاً انفوزیون عامل انعقادی در هموفیلی، گاهی موجب ایجاد آنتی‌بادی ضدپروتئین تجویز شده می‌شود و یا تزریق خون در تالاسمی موجب فزونی بار Fe می‌شود.

ناهمگنی ژنتیکی و درمان، برای درمان مناسب، اغلب شناسایی دقیق نقص بیوشیمیایی اساسی مهم است نه این که صرفاً اختلال بیوشیمیایی درمان شود. مثلاً اختلالات PAH و آنزیم‌های متابولیسم بیوترین، هر دو موجب هیپرفنیل آلانینمی می‌شوند، اما درمان این دو نقص کاملاً متفاوت می‌باشد. حتی ممکن است جهش‌های آللیک درمان‌های متفاوت داشته باشند که مثال آن اختلالات متفاوت گلوبین مثل تالاسمی و بیماری سلول داسی است.

افزایش بروز یا پایداری پروتئین با عملکرد جنسی، در تصحیح نقص بیوشیمیایی مؤثر است ولی، افزایش مقدار پروتئین جهش‌یافته فاقد عملکرد باقی‌مانده، هیچ فایده‌ای ندارد در واقع افزایش بروز یک پروتئین جهش‌یافته بدون عملکرد ممکن است وخامت را افزایش

۱. گالاکتوز - ۱ - فسفات) گالاکتوز - ۱ - فسفات اوریدیل GALT UOPG
(GALT - ترانسفراز

2. Cystosis

3. Osteosarcoma

4. Replacement

5. Diversion



GBS ژنتیک

جایگزین پروتئین‌ها

برنامه درمانی، تعداد کم بیماری‌هاست که همه آنها بر پروتئین‌هایی که محل اصلی اثرشان پلازما یا مانع خارج سلولی است، تأثیر می‌گذارند. در هموفیلی، انفوزیون اجزا پلازما غنی از فاکتور VIII برای توقف حملات خون‌ریزی، نمونه اصلی می‌باشد. مشکلات آن: دشواری و هزینه تدارک پروتئین کافی برای درمان به دفعات بهینه، تجویز پروتئین به فواصل سازگار بانچه عمر آن، تشکیل Ab خنثی‌کننده در برخی بیماران و آلودگی پروتئین به عوامل خارجی (ویروس).

جایگزینی یک پروتئین خارج سلولی: کمبود آلفایک - آنتی‌تریپسین، مؤثرترین درمانش، تحویل α_1 -AT به‌ای تیوم ریوی و مایع بینابینی آلولی است. می‌توان از انفوزیون وریدی α_1 -AT در سطح مهاری مؤثری برای یک هفته یا بیشتری استفاده کرد.

جایگزینی خارج سلولی یک آنزیم داخل سلولی: کمبود آدنوزین دامیناز (آنزیم مهم متابولیسم پورین، که دامیناسیون آدنوزین به اینوزین و دزوکسی آدنوزین به دزوکسی اینوزین را کاتالیز می‌کند)، نوعی بیماری اتوزوم مغلوب را که کاملاً ناشی از اختلالاتی در لنفوسیت‌ها هستند ایجاد می‌کند. کمبود ADA از علل کمبود شدید و مرکب یعنی (SCID) است. درمان با پیوند مغز استخوان از دهنده با HLA سازگار است؛ در غیر این صورت تجویز ADA گاو که اصلاح شده با کارایی بالا است، انجام می‌شود.

ADA اصلاح شده: با اتصال pEG به ADA گاو، ایجاد pEG.ADA کرده‌اند. ایمنی ذاتی اندک دارند. وارد سلول‌ها نمی‌شود، نیمه‌عمر پلاسمایی طولانی ۳ تا ۶ روز دارد. اصول کلی حاصل از کاربرد آن عبارتند از: ۱) با تغییر شیمی پروتئین‌ها اثربخشی آنها را به‌عنوان رازین‌های دارویی بهبود یابد، بدون مداخله در فعالیت زیستی آنها ۲) آنزیم طبیعی داخل سلولی، می‌تواند به‌طور خارج سلولی مؤثر باشد، به شرطی که سوبسترا در تعادل با مایع خارج سلولی باشد و سلول‌هایی که به آن نیاز دارند، آن را برداشت کنند.

جایگزینی پروتئین‌های داخل سلولی؛ آنزیم‌های هدف‌گیری شده در بیماری گوشه (شایع‌ترین اختلال ذخیره‌ای لیزوزمی)، امکان هدایت پلی‌پپتید به سمت سلول خاص و بخشی خاص در داخل سلول وجود دارد. به‌علت کمبود آنزیم گلوکز سربروزیداز است. روند ذخیره‌ای ماکروفاژها از گلوکوسربروزیدها، موجب بزرگ شدن واضح کبد و طحال می‌شود. در نهایت، سلول گوشه جایگزین مغز استخوان شد، تولید RBC و پلاکت‌ها را مختل می‌کند، موجب کم‌خونی و ترومبوسیتوپنی، می‌شود. ضایعات استخوانی، باعث درد حمله‌ای، نکروز استخوانی و ابتلا

5. Polyrthylene Glycol

اسیدهای صفراوی، ژن طبیعی گیرنده لیپوپروتئین با تراکم پایین LDL تحریک شده بنابراین گیرنده‌های کبدی بیشتر برای کلسترول متصل به LDL تولید می‌کند. و چون ۷۰ درصد برداشت کلسترول با گیرنده LDL است پس سطح کلسترول کاهش می‌یابد. همچنین برای FH^۱، با تجویز خوراکی رزین‌های غیرقابل جذب (کلستیرامین، کلستپول) که در روده به اسیدهای صفراوی متصل می‌شود و دفع آنها را افزایش می‌دهد، می‌توان ساخت اسیدهای صفراوی را افزایش داد. گاهی با افزایش بروز آلت طبیعی می‌توان بیماری‌های اتوزوم غالب را درمان کرد. پس در هموزیگوت FH، مؤثر نیست. ولی در افراد هتروزیگوتی که مقداری از عملکرد یکی از دو آلت جهش‌یافته باقی‌مانده باشد، مؤثر می‌باشد.

مهار^۲ یا منع متابولیک گاهی برای تغییر دادن اختلالات متابولیسمی خطاهای ذاتی به کار می‌رود. در درمان FH اگر ساخت کلسترول کبدی مهار شود، در درمان مؤثر است. استاتین‌ها که مهارکننده‌های رقابتی قوی آنزیم محدودکننده سرعت ساخت کلسترول HMGCOA^۳ هستند، سطح کلسترول LDL پلازما در هتروزیگوت‌ها را عموماً ۴۰ تا ۶۰ درصد کاهش می‌دهد؛ در صورت مصرف همراه کلستیراتین اثر هم‌افزایی دیده می‌شود.

تخلیه^۴ برای حذف مستقیم، ترکیب تجمع‌یافته مضر، به کار می‌رود، هموزیگوت‌های FH به دوز LDL هفته‌ای یک‌بار به مدت ۲ تا ۳ ساعت، که در آن آپولیپوپروتئین B حاوی لیپوپروتئین مثل LDL را خارج می‌کنند؛ به‌خوبی پاسخ می‌دهند.

درمان در سطح پروتئین، تقویت فعالیت از طریق افزایش پایداری پروتئین یا افزایش ظرفیت کاری باقی‌مانده هر مولکول غیرطبیعی، در پروتئین جهش‌یافته با مقداری عملکرد باقی‌مانده، امکان‌پذیر است. در مورد آنزیموپیاتی‌ها، بهبود عملکردی که از این روش حاصل می‌شود معمولاً بسیار کم است و در حد چند درصد است ولی همین افزایش اغلب برای بازگردان هموستاز بیوشیمیایی کافی می‌باشد.

تقویت عملکرد پروتئین جهش‌یافته. تجویز مقادیر زیاد کوفاکتور ویتامین آنزیمی که بر اثر جهش مختل شده است، به بهبود اختلالات بیوشیمیایی تعدادی از بیماری‌های متابولیک کمک می‌کند مثلاً در کمبود بیوتینیداز و تجویز بیوتین، در هوموسیستنوری، تجویز پیریدوکسین (VitB۱۲)، پیش‌ساز پیریدوکسال فسفات (اثرات درمانی ایجاد می‌کند).

1. FH - هیپرکلسترومی خانوادگی . 183.

2. Inhibition

3. HMGCOA - هیدروکسی - ۳ متیل گلوئاریل کوآنزیم اردوکتاز - 185. 3

4. Depletion



فصل ۱۰ | اساس مولکولی و بیوشیمیایی بیماری‌های ژنتیکی

پیوند مغز استخوان در بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی: سلول پیوندی، منبعی از آنزیم‌های لیزوزومی هستند، که قابل انتقال به سلول‌های دیگر از طریق مایع خارج سلولی هستند. سیستم فاگوسیت تک‌هسته‌ای در اکثر بافت‌ها، از سلول‌های بنیادی مغز استخوان مشتق می‌شود، لذا بعد پیوند مغز استخوان، منشأ این سیستم در تمام بدن از فرد دهنده است. مثلاً منشأ مغز استخوانی سلول‌های میکروگلیال دور عروقی مغز، ممکن است اصلاح اختلالات دستگاه عصبی بر اثر پیوند مغز استخوان در برخی اختلالات ذخیره‌ای را توجیه کند.

حتی پیوند مغز استخوان، اختلالات احشایی، بسیاری بیماری‌های ذخیره‌ای را اصلاح یا کم می‌کنند، انتقال آنزیم در مبتلایان به گوشه، تأخیر رشد، درد استخوانی، بزرگی طحال آنها را اصلاح می‌کند. در مورد سندرم هورلر، پیوند مغز استخوان، اختلالات اسکلتی را اصلاح نمی‌کند ولی اندازه کبد، طحال و قلب را کاهش داده یا طبیعی می‌کند و انسداد راه هوایی فوقانی، تحرک مفاصل، کدورت قرینه را بهبود می‌بخشد. مفیدترین پیامدش، اثر این درمان بر مغز است و نوعی اثر مقدار ژن در مغز استخوان تظاهر می‌کند، کودکانی که سلول‌هایی از دهنندگان طبیعی هموزیگوت دریافت می‌کنند، ظاهراً به احتمال بیشتری نسبت به گیرندگان سلول‌های دهنده هتروزیگوت، هوش کاملاً طبیعی خود را حفظ می‌نمایند. همچنین L پیوند مغز استخوان، جلوی اختلال دیررس لکودیستروفی سلول گلوبوئید (اختلال تحلیل برنده ماده سفید) گرفته می‌شود و لرزش‌ها، آتاکسی، ناهماهنگی حرکتی، اختلالات دیگر بهبود یافته یا طبیعی می‌شود.

پیوند کبد: برای بعضی بیماری‌های متابولیکی کبد، درمان انتخابی محسوب می‌شود. مثلاً، بیماری مزمن کبدی مرتبط با فیبروز کیستیک و کمبود α_1 -AT را صرفاً با پیوند کبد درمان می‌کنند.

دو مشکل پیوند: (۱) مرگ و میر زیاد بعد پیوند و ابتلا و ناتوانی ناشی از اضافه شدن عفونت به علت نیاز به سرکوب ایمنی و بیماری پیوند علیه میزبان می‌باشد. (۲) محدود بودن تعداد اعضای موجود است.

راه‌حلی که می‌تواند بسیاری از مشکلات مربوط به پیوند آلوژن را حل کند، ترکیب سلول‌های بنیادی و ژن درمانی است. با کشت سلول‌های بنیادی بیمار در خارج بدن و وارد کردن ژن موردنظر به آن و برگرداندن آن به بدن بیمار، قابل انجام می‌باشد.

ژن درمانی

تکنولوژی DNA نو ترکیب، اصلاح بیماری‌های ژنتیکی را در بنیادی‌ترین سطح، یعنی ژن، امکان‌پذیر ساخته است. هدف ژن درمانی،

شدید می‌شود. به چند دلیل بیماری گوشه مناسب هدف‌گیری پروتئینی است: (۱) چون در اکثر بیماران CNS درگیر نیست، آنزیم فقط باید به دستگاه رتیکولو آندوتلیال محیطی تحویل داده شود. (۲) تنها درمان فعالی، پیوند مغز استخوان است که روش پرخطری است. (۳) آنزیم انسانی به وفور، از پلاسما یا شکل نو ترکیب ترشح شده از سلول‌های کشت شده خالص می‌شود.

تعدیل بروز ژن: اگر مقداری از عملکرد پروتئین جهش یافته باقی‌مانده باشد، با افزایش مختصر در مقدار mRNA رونویسی شده از جایگاه ژنی درگیر، می‌توان به آثار درمانی دست یافت.

استفاده از بوتیرات در درمان بیماری سلول داسی: لقا افزایش سطح HbF، برای مبتلایان سودمند است. چون HbF حامل با کفایت O_2 در زندگی بعد تولد می‌باشد، همچنین پلیمریزه شدن دزوکسی هموگلوبین، توسط HbF مهار می‌شود. با مشاهده این که در شیرخواران مادران دیابتی، به علت غلظت پلاسمایی زیاد اسید آلفا آمینو - ان بوتیریک، بروز ژن گاما با مکانیسم ناشناخته افزایش می‌یابد، اثر بوتیرات در افزایش بروز ژن گلوبین شناخته شد.

اصلاح ژنوم پیکری (سوماتیک) از طریق پیوند: دو مورد استفاده کلی پیوند در درمان بیماری‌های ژنتیکی وجود دارد: ۱. با پیوند سلول‌ها یا اعضا، نسخه‌های نوع وحشی یک ژن را وارد بدن بیمار دارای جهش در آن ژن کرد.

۲. جایگزینی سلول برای جبران عضوی صدمه دیده بر اثر بیماری ژنتیکی است.

پیوند مغز استخوان در بیماری‌های غیر ذخیره‌ای: پیوند علاوه بر کاربرد وسیع در درمان سرطان‌ها، درمان انتخابی برای گروه از اختلالات کمبود تک ژنی آن مثل SCID است. به جز تعداد کمی از بیماری‌ها که هیچ درمان مؤثر ندارند، نقش کمی در درمان بیماری‌های ژنتیکی دارند. مثلاً درمان مرسوم تالاسمی، تزریقات متعدد و شلات کردن آهن می‌باشد، ولی نتایج عالی پیوند مغز استخوان در مبتلایان زیر ۱۶ سال دیده شده است.

پیوند سلول‌های بنیادی خون ساز از خون جفت: سلول‌های بنیادی دو ویژگی دارند: (۱) تزیاید یافته و انواع سلولی تمایز یافته بافت را می‌سازند (۲) بعد گرفتن پیوند، خود تجدید کنندگی را تا آخر عمر ادامه می‌دهند. کاربرد خون جفتی به عنوان منبع سلول‌های بنیادی خون ساز، سه مزیت واضح بر مغز استخوان دارد: (۱) تحمل خون جفتی ناسازگار از نظر بافتی بهتر از سلول‌های دهنده آلوژن، برای فرد گیرنده است. (۲) در دسترس بودن گسترده خون جفتی، همراه با افزایش تحمل سلول‌های دهنده ناسازگار از نظر بافتی، تعداد دهنده‌های بالقوه برای هر گیرنده را واضحاً افزایش می‌دهد. (۳) خطر بیماری پیوند علیه میزبان، به میزان چشم‌گیر کاهش می‌یابد.



GBS ژنتیک

در مورد سلول‌هایی که قادر به تقسیم وسیع در محیط کشت و سپس کاشت مجدد در بدن بیمار نیستند یا سلول‌هایی که فاقد سلول‌های بنیادی یا اجدادی قابل شناسایی در حیوان بالغ است، باید از روش‌های دیگری استفاده کرد. وارد کردن مستقیم ژن به داخل سلول‌های هدف در بدن جاندار، در مورد بسیاری انواع سلولی مانند سلول‌های کبد وی و عضلانی نشان داده شده است. سلول هدف همچنین باید پروتئین‌ها یا لیگاند‌های دیگر لازم برای فعالیت زیستی پلی‌پپتید را نیز فراهم کند.

روش‌های انتقال ژن

اول، شامل وارد کردن ژن به داخل سلول‌های کشت داده شده از بیمار در خارج بدن و سپس وارد کردن سلول، به بدن بیمار پس از انتقال ژن است. دوم، ژن را مستقیماً به داخل بافت یا مایع خارج سلولی موردنظر (که ژن از آن به‌طور انتخابی توسط سلول‌های هدف برداشته می‌شود) تزریق می‌کنند. این نوع هدف‌گیری، معمولاً با تغییر دادن پوشش یک ناقل ویروسی به‌طوری که فقط سلول‌های طراحی شده به ذرات ویروسی اتصال یابند، صورت می‌گیرد.

انتقال DNA به داخل سلول: ناقل‌های ویروسی

پرمکاربردترین رده‌های آنها، رتروویروس‌ها، آدنوویروس‌ها و ویروس‌های مرتبط با آدنوویروس مشتق می‌شوند. پرمصرف‌ترین گروه‌های ناقل، از رتروویروس‌ها مشتق می‌شود. که ویروس‌های RNA ساده‌ای با صرفاً سه ژن ساختمانی هستند. پس می‌توان این ژن‌ها را با ژن دیگر جایگزین کرد. مزایای ناقل ویروسی این است که، عملاً قادرند وارد هر سلولی در جمعیت هدف شوند و این که برای سلول غیرسمی‌اند، تعداد کمی از نسخه‌های DNA ویروسی وارد ژنوم میزبان می‌شود، DNA وارد شده پایدار می‌باشد؛ ناقل‌های ویروسی می‌توانند قطعات نسبتاً بزرگی از DNA اضافه شده را که برای جا دادن تعداد زیادی ژن انتقالی کافی است. در خود جای دهند. به هر حال آنتی‌ویروس‌ها (رده‌ای از رتروویروس‌ها)، ممکن است بتوانند DNA خود را در بسیاری از سلول‌های دارای تقسیم آهسته یا بدون تقسیم، از جمله نورون‌ها جای دهند. برتری ناقل‌های آدنوویروس در این است که در تیترا بالا به‌دست می‌آید، بنابراین انواع گسترده‌ای از سلول را آلوده کرده و می‌توانند قطعات ۳۰-۳۵ کیلوبازی را در خود جای دهند.

- ◆ انکورتر ویروس‌ها ← RNA دار ← ادغام CDNA به درون ژنوم میزبان
- ◆ لنتی ویروس ← شامل HIV ← ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها را آلوده می‌کنند.
- ◆ آدنوویروس‌ها ← آلوده کردن دامنه وسیعی از سلول‌ها -

بهبود تندرستی بیمار از طریق اصلاح فنوتیپ جهش‌یافته می‌باشد، احتمال این است که هرگونه تلاش برای وارد کردن نسخه طبیعی ژن به رده زاینده، خطر وارد کردن جهش جدید دارد.

وارد کردن یک ژن به داخل سلول‌های پیکری ممکن است به ۳ منظور لازم باشد.

۱. برای جبران ژن جهش‌یافته سلولی از نوع از دست دهنده عملکرد، مثل سطح phe در pku - (در این مورد ژن یا ژن‌های جهش‌یافته بیمار در محل باقی می‌مانند). در این موارد ممکن است مهم نباشد که ژن به چه قسمتی از ژنوم سلول، انتقال داده می‌شود برای این که محصول ژن انتقالی در سلولی که به آن وارد شده است دارای عملکرد باشد، باید به کوفاکتورها یا سایر مولکول‌های ضروری دسترسی داشته باشد مثلاً اگر آنزیم به سلول‌های مغز استخوان یا عضله وارد شده است، باید کوفاکتور آن یعنی BH₄ به‌صورت خوراکی تجویز شود تا دسترسی این سلول‌ها که در حالت طبیعی BH₄ سنتز نمی‌کنند، قرار گیرد.
۲. برای جایگزینی یا غیرفعال کردن ژن جهش‌یافته غالب که فراورده غیرطبیعی آن موجب بیماری (عموماً غالب) می‌شود، انجام داد. جایگزینی تمام یا بخشی از ژن جهش‌یافته در جایگاه ژنی طبیعی، به مراتب دشوارتر از این روش مثلاً برای جایگزینی ژن بیماری هانتینگتون که حاوی تکرار CAG گسترش یافته یا حداقل قسمت اعظم خود گسترش CAG بسط یافته است، لازم می‌باشد. از طرف دیگر، این نوع جراحی ژن، با تعبیر یا تجویز RNA جهش‌یافته به‌جای ژن کدکننده آن قابل انجام است.
۳. گسترده‌ترین کاربرد احتمالی، رسیدن به اثری فارماکولوژیک برای مقابله با آثار یک ژن یا ژن‌های جهش‌یافته سلولی یا مقابله با پاتوژن بیماری به طرق دیگر است. مثلاً مبتلایان به سرطان احتمالاً از این استراتژی سود می‌برند.

سلول هدف

مناسب این است که، نیمه عمر طولانی در بدن داشته باشد یا قابلیت همانندسازی زیادی داشته باشد، تا اثر زیستی انتقال ژن، دارای دوام مفید باشد. در حال حاضر مغز استخوان تنها بافتی است که می‌توان از سلول‌های بنیادی یا اجدادی به‌عنوان گیرنده‌های ژن‌های انتقال یافته استفاده کرد، انتقال مغز استخوان، مناسب برای بیماری‌های درگیر کننده سلول‌های خونی (تالاسمی و سلول داسی) و هم برای بیماری‌های دیگر که سیستم خونی را گرفتار نمی‌کنند، به کار می‌رود. در مورد اخیر، سوبسترا توسط گردش خون به آنزیم در مغز استخوان تحویل داده می‌شود و فراورده را نیز خارج می‌شود.



فصل ۱۰ | اساس مولکولی و بیوشیمیایی بیماری‌های ژنتیکی

لیپوزوم	هرپس ویروسی	لنتی ویروس	AAV	آدنوویروس	انکورتروویروس	
Unlimited	20Kb	7Kb	5Kb	36Kb	7Kb	Maximum insert size
نه	نه	بله	نه/بله	نه	بله	Chromosomal integration
کوتاه	کوتاه	بلند	بلند	کوتاه	کوتاه	Duration of expression
هیچ	Possible	Unlimited	Possible	Possible	Unlimited	Host immune response
هیچ	Toxicity	Possibility of insertional mutagenesis	Toxicity	Toxicity	Possibility of insertional mutagenesis	Safty

خطرات ژن درمانی به سه نوع کلی تقسیم می‌شود:

۱) بیمار می‌تواند واکنش نامطلوبی به ناقل یا ژن انتقال یافته بدهد (بیمار ظاهراً با واکنش ناخواسته به ناقل آدنوویروسی تزریق شده، فوت کرد. ۲) ژن انتقال یافته، در DNA بیمار جای می‌گیرد و پروتئین کوژنی را فعال یا یک ژن سرکوب کننده تومور را غیرفعال می‌کند که احتمالاً موجب بدخیمی می‌شود. ۳) این است که فعال شدن دخولی بتواند انسجام یک ژن ضروری را از بین برد، زیرا این جهش‌های کشنده نادرند و صرفاً سلول‌های منفرد را می‌کشند، در کل اهمیت زیادی ندارند. یک استثنا این عبارت، در مورد رده زاینده صادق است: درج داخل یک ژن در رده زاینده می‌تواند نوعی جهش بیماری‌زای غالب ایجاد کند.

تعداد زیادی از اختلالات تک‌ژنی کاندید ژن درمانی هستند، شامل اختلالات خون‌سازی مانند تالاسمی، هموفیلی و انواع گوناگون کمبود ایمنی و نیز اختلالاتی مانند PKU، اختلالات چرخه اوره، FH و کمبود α_1 -AT که هریک بر پروتئین‌هایی ساخته شده در کبد مؤثرند.

SCID-X1 به علت کمبود گیرنده اینترکولینی (به علت جهش در ژن وابسته به X کدکننده زیرواحد گیرنده سیتوکین) است، که باعث بلوک زود هنگام رشد، بقا، تمایز لنفوسیت‌های T و سلول‌های کشنده طبیعی می‌شود، سلول‌های بنیادی مغز استخوان را در محیط کشت، با ناقل رتروویروسی که CDNA زیرواحد γ را بروز می‌داد، آلوده کردند، بنابراین پیام‌های بقا به اجداد سلول‌های T و پیام‌های تزایدی به اجداد لنفوسیت‌های NK می‌فرستد.

هموفیلی B اختلال خون‌ریزی دهنده وابسته به X به علت جهش در ژن عامل X1 انعقادی (پیش‌آنزیم لازم برای ایجاد لخته فیبرینی) است. میزان X1 در گردش باید بالای ۱ درصد باشد. اگر کمتر از ۱ درصد باشد هموفیلی شدید و اگر بین ۱ تا ۵ درصد باشد هموفیلی خفیف است. آنفوزیون عادی عامل انعقادی تغلیظ شده برای حفظ سطح درصد عامل X1، جلوگیری عوارض خون‌ریزی مانند

درمان بیماری‌های تنفسی - وارد نشدن به ژنوم میزبان

♦ AAV ← غیربیماری‌زا ← ویروس کمکی - ورود به ژنوم میزبان

♦ هرپس ← نورونزویک - اثر سمی روی سیستم عصبی - پاسخ ایمنی علیه آنها - عدم ورود به ژنوم میزبان

ناقل‌های غیرویروسی اساساً جذاب‌اند، زیرا فاقد مخاطرات زیستی هستند. تهیه‌شان حداقل از نظر تئوری، راحت‌تر است.

۴ نوع کلی دارند: ۱) DNA بدون پوشش مثل CDNA با عناصر تنظیم‌کننده در یک پلاسمید. ۲) DNA بسته‌بندی شده در لیپوزوم‌ها، یک دو لایه لیپیدی پیوسته که حجمی‌هایی را در بر می‌گیرد. ۳) کوژن‌وگه‌های پروتئین DNA که در آن، DNA با پروتئین مجموعه‌ای تشکیل می‌دهد و این پروتئین ورود مجموعه به داخل سلول یا بخش‌های اجزا سلولی را تسهیل می‌کند. ۴) کروموزوم‌های مصنوعی، که در آنها حداقل اجزای دارای عملکرد یک کروموزوم طبیعی را با CDNA مورد نظر همراه با عناصر تنظیم‌کننده مناسب ترکیب می‌کنند.

مشکلات اصلی ناقل‌های غیرویروسی از ۲ جهت است: ۱) DNA وارد شده به وسیله ناقل معمولاً توسط لیپوزوم هابر داشته و تجزیه می‌شود و DNA فرار کرده از این سرنوشت، به طور کارایی توسط هسته برداشته نمی‌شود به علاوه، هریک از سیستم‌های غیرویروسی مشکلات خاص خود را دارند. مثلاً تحویل بدون پوشش بسیار ناگوارآمد است، هرچند اگر بتوان آن را مستقیماً به داخل بافت مورد نظر تزریق کرد و هنگامی که فقط یک اثر گذرا مورد نیاز است، می‌تواند مفید واقع شود (مثلاً در درمان سرطان‌ها). ۲) هدف‌گیری لیپوزوم‌ها به سمت بافت مورد نظر مشکل است و طراحی و ساخت کروموزوم‌های مصنوعی در ابتدای راه است. اگر بتوان مستقیماً به داخل بافت‌های مورد نظر تزریق کرد و اگر صرفاً اثرگذاری لازم باشد، ممکن است بسیار مفید باشد.

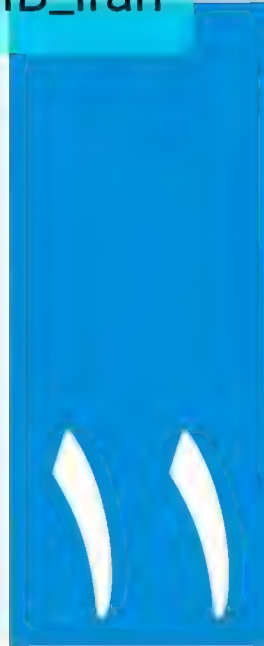


GBS ژنتیک

نمی‌توان آن را در نسل معنی ناقل‌های رتروویروس جا دارد. بیمار مبتلا به دیستروفی عضلانی بکر خفیف به حدی که بتواند در ۶۵ سالگی رانندگی کند، مطرح‌کننده آن است که امکان دارد استفاده از کل ناحیه کدکننده دیستروفین برای انتقال ژن لازم نباشد. دشواری اصلی دیگر در مورد هر گونه درمان با انتقال ژن برای DMD، نیاز به قرار دادن آن در داخل بخش قابل توجهی از توده عضله اسکلتی است.

صلبمه مفصلی را می‌گیرد. ژن درمانی با تزریق نوعی ناقل ویروسی مرتبط با آدنوویروس و حاوی عامل $\times 1$ به داخل عضله اسکلتی، سبب افزایش بسیار کم سطح عامل $\times 1$ به حدود ۱ درصد در یک بیمار و حتی کمتر از این مقدار در بیمار دیگر شد.

دیستروفی عضلانی دوشن مشکل خاص اندازه cDNA دیستروفین کدکننده پروتئین است. به قدری بزرگ است، که



ژنتیک سیستم ایمنی

● یک جزء کلیدی ایمنی ذاتی سلولی گیرنده شبه تال (TLR) است. در انسان ۱۰ نوع TLR وجود دارد که هر یک مسئول شناسایی یک دسته اختصاصی از الگوی مولکولی مرتبط با پاتوژن است. کشتن میکروب‌های خارج سلولی به واسطه لئفوسیت‌های کشنده طبیعی از دیگر رویکرد ایمنی ذاتی می‌باشد.

ایمنی ذاتی همورال

چندین فاکتور محلول در ایمنی همورال نقش دارند، آنها با محدود کردن گسترش میکروارگانیسم‌های عفونی، آسیب بافتی را به حداقل می‌رسانند. این فاکتورها پروتئین فاز حاد نامیده می‌شوند و شامل پروتئین واکنش گر C، پروتئین‌های متصل شونده به مانوز و جزء P آمیلوئیدی سرم هستند.

علاوه بر این پروتئین، اینترفرون آلفا و بتا توسط سلول آلوده به ویروس ساخته و ترشح می‌شود. اینترفرون به وسیله کاهش پایداری mRNA و اختلال در ترجمه باعث اختلال در همانندسازی ویروس می‌شود.

سیستم پروتئینی سوم کمپلمان می‌باشد که نقش اصلی آن ایسوتیزه کردن پاتوژن است. این سیستم از طریق به کارگیری سلول‌های التهابی و ایجاد کمپلکس حمله به غشا باعث از بین بردن عوامل بیماری‌زا می‌شود.

ایمنی اکتسابی اختصاصی همورال

میانجی اصلی این ایمنی ایمونوگلوبولین‌ها یا آنتی‌بادی هستند. سلول بالغ تولیدکننده، آنتی‌بادی پلاسماسل می‌باشد.

مکانیسم‌های دفاعی سیستم ایمنی را به ۲ گروه اصلی تقسیم می‌کنیم: ایمنی ذاتی شامل تعدادی از سیستم‌های غیراختصاصی که برای فعال شدن به برخورد قبلی با عوامل عفونی نیاز ندارند و ایمنی اختصاصی اکتسابی یا ایمنی تطبیقی شامل یک پاسخ ایمنی جور شده (براساس آنتی‌ژن) است که می‌تواند بعد از قرارگیری در معرض عوامل عفونی به کار بیفتد. هر دو نوع ایمنی (ذاتی - اکتسابی) شامل هم ایمنی همورال که با عوامل خارج سلولی مبارزه می‌کند و هم ایمنی با واسطه سلول‌ها است که علیه عفونت‌های داخل سلولی می‌جنگد.

انواع ایمنی ذاتی

اولین سد دفاعی در مقابل عفونت یک سد مکانیکی است. پوست به عنوان یک سد نفوذپذیری عمل می‌کند. همچنین pH اسیدی عرق برای رشد باکتری نقش مهمی دارد. موکوس پوشاننده مجاری گوارشی و تنفسی محافظت‌کننده می‌باشد. حرکات مژه‌ای در مجاری تنفسی و لیزوزوم اشک از دیگر مواردند.

ایمنی ذاتی سلولی

دو نوع سلول مهم که در اثر حمله میکروارگانیسم به بدن فعال می‌شوند نوتروفیل و ماکروفاژ هستند. فعال‌سازی ماکروفاژ باعث تحریک فرایند التهاب از طریق رهاسازی واسطه‌های التهابی می‌شود. همچنین در اثر ادغام فاگوزوم و لیزوزوم ماکروفاژ میکروارگانیسم فاگوسیت شده در معرض پراکسید هیدروژن و رادیکال هیدروکسی ناپدید می‌شود.



GBS ژنتیک

ایمونی اکتسابی اختصاصی سلولی

سلول اصلی این ایمنی لنفوسیت‌های تمایز یافته و بالغ شده در تیموس است. لنفوسیت‌های T دارای گیرنده‌های اختصاصی بر روی سطح خود می‌باشند که به آنها گیرنده‌های آنتی‌ژنی سطح سلول‌های T گفته می‌شود که کارش اتصال به MHC سطح سلول‌های آلوده شده است.

کمپلکس اصلی سازگاری بافتی

MHC، مجموعه بزرگی از ژن‌های واقع روی بازو کوتاه کروموزوم ۶ است. براساس تفاوت‌های ساختمانی و عملکردی، در سه دسته قرار دارند. ژن‌های HLA رده I و II، پروتئین‌های سطح سلولی را کد می‌کنند که نقش مهمی در شروع پاسخ ایمنی به‌طور اختصاص در عرضه Ag به لنفوسیت‌های T کمکی CD⁴⁺ و لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک CD⁸⁺ دارند.

HLA رده I، Ag‌هایی را که بخشی از انتگرال غشا پلاسمایی سلول‌های هسته‌دار هستند، را کد می‌کنند. شامل دو زیرواحد پلی‌پپتیدی، زنجیره سنگین متغیر گذشته در داخل MHC و پلی‌پپتید غیرچندشکل β_2 میکروگلوبولین که توسط ژنی خارج MHC، روی کروموزوم ۱۵ کد می‌شود، است. Ag‌های پپتیدی، پروتئین‌های داخل سلولی را به سلول‌های T سیتوتوکسیک آشکار می‌کند. ژن‌های HLA-A، HLA-B، HLA-C، HLA-A.

جایگاه رده II، مرکب از چندین ناحیه کوچک است که Ag‌های سطحی سلول مانند HLA-DP، HLA-DQ، HLA-DR، و نیز سایر پروتئین‌های چندشکل مانند LMP و TAP را که مولکول‌های سطح سلولی نیستند، اما پردازش Ag‌ها به پپتیدهایی برای ارائه به سلول‌های ایمنی دخیل‌اند، در بر می‌گیرد. عمدتاً روی لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها، لنفوسیت‌های T فعال شده بروز می‌کنند اما تحت شرایطی روی انواع دیگر سلول‌ها هم بروز می‌کنند. هر مولکول کلاسیک هترودایمر شامل زیرواحد‌های α و β که هر دو توسط MHC کد می‌شود. هتروداایمرهای کلاس که در ریتکولوم آندوپلاسمیک سنتز شده‌است و به داخل آندوزوم‌ها ترشح می‌شوند، متصل به پروتئین Ii هتروداایمر برای اتصال به Ag‌های پپتیدی در آندوزوم (با منشأ پروتئین‌های آندوسیتوز شده) باید از Ii جدا شود. عرضه Ag‌های پپتیدی واقع در داخل آندوزوم‌ها را که در اصل مشتق از پروتئین‌های آندوسیتوز شده به وجود آمده بودند را انجام می‌دهند.

ژن‌های رده III، ژن‌های HLA نیستند، بلکه شامل ژن‌هایی برای پروتئین‌های سرمی چندشکلی و گیرنده‌های غشایی درگیر در عملکرد ایمنی مانند عامل Bf پروپرین و پروتئین‌های C۲، C۴ کمپلمان است. تعداد جایگاه‌های ژنی که داخل MHC یا ژن‌های

HLA پیوستگی دارد اما ارتباط عملکردی ندارد شامل: ژن‌هایی برای عوامل نکروز تومور و نیز ژن‌های دیگری که در صورت معیوب بودن موجب بیماری می‌شوند، مثل ژن ۲۱ هیدروکسیلاز دخیل در هیپرپلازی مادرزادی آدرنال و ژن هماکروماتوز (بیماری کبدی ناشی از افزایش بار Fe)، است.

چندشکلی و توارث هاپلوتیپ‌های HLA

سیستم HLA فوق‌العاده چندشکل است. سیستم مرسوم نامگذاری HLA، آلل‌های گوناگون بر پایه واکنش با تعدادی آنتی‌سرم به‌دست آمده از خانم‌های چندزایی که به‌طور طبیعی آنتی‌بادی بر ضد Ag‌های HLA پدري بروز یافته در جنین پیدا کرده بودند، از یکدیگر افتراق داده شدند. آلل‌های HLA سرمی تعیین شده از دو یا بیش از دو آلل تشکیل شده‌اند. چون انواع توالی DNA در آنها یافت شده است. MHC شامل گروهی از چندشکل‌ترین ژن‌ها در ژنوم می‌باشد؛ تعداد زیاد چندشکلی‌ها موجب ایجاد انواع ساختمانی و پروتئین‌های سطح سلولی می‌شوند که در دفاع ایمنی نقش مهم دارند.

آلل‌های HLA به‌صورت هاپلوتیپ منتقل می‌شوند چون پیوستگی زیادی با هم دارند. این آلل‌ها هم‌تراز هستند؛ هر والد هر دو هاپلوتیپ را بروز می‌دهد.

ارتباط HLA با بیماری‌ها

اکثر اختلالات مرتبط با HLA خودایمن هستند، یعنی با نوع پاسخ ایمن غیرطبیعی که ضد یک یا بیش از یک Ag خود است، مرتبط می‌باشد. مثلاً ارتباط قوی بین HLA-B۲۷ و اسپوندیلیت انکیلوزان^۱ (بیماری التهابی مزمن ستون فقرات و مفاصل ساکروایلیاک است) وجود دارد. خطر نسبی ابتلا به این بیماری در افرادی که HLA-B۲۷ دارند، ۱۵۰ برابر افراد فاقد این هاپلوتیپ است. سندرم رایتز^۲ نیز ارتباط قوی با B۲۷ Ag دارد.

در موارد دیگر، ارتباط بین آلل یا هاپلوتیپ خاص HLA و بیماری، ناشی از عدم تعادل پیوستگی بین برخی آلل‌های MHC و جهش‌هایی در ژن‌های پیوسته در داخل مجموعه MHC است، مثلاً اختلال اتوزوم مغلوب هیپرپلازی مادرزادی آدرنال به‌علت کمبود ۲۱ - هیدروکسیلاز و هماکروماتوز اولیه، ناشی از جهش در ژن‌های واقع در داخل MHC می‌باشد (هماکروماتوز اولیه با HLA-A۳ در ارتباط است).

در مواردی هم، مشخص نیست هاپلوتیپ خاص HLA، به‌علت تنوع در پاسخ ایمنی یا به‌علت عدم تعادل پیوستگی است. به‌طور

1. Onkylosing Spondylitis

2. Riter Syndrome



فصل ۱۱ | ژنتیک سیستم ایمنی

کربوکسیلی به ۵ ایزوتوپ $\gamma, \mu, \delta, \epsilon, \alpha$ تقسیم می‌کنند. پس Ig های مربوطه را $\text{IgG}, \text{IgM}, \text{IgD}, \text{IgE}$ می‌نامند. رده‌های مختلف Ig از نظر عملکرد و ساختمان متفاوتند. زنجیره‌های L شامل دو نوع κ و λ هستند، اما هر دو نوع با هم در یک Ab وجود ندارند. انحصار ایزوتیپی^۳ یعنی این که Ab تولید شده به وسیله یک Bcell ، حاوی یک ایزوتیپ زنجیره H و یک زیر نوع زنجیره L است. هر زنجیره H و L در یک Ig از دو قطعه نواحی ثابت (C) و متغیر (V) تشکیل شده‌اند. ناحیه C که رده Ig را تعیین می‌کند، در انتها کربوکسیلی است و توالی اسید آمینه‌ای آن در بین Ig های همان رده، حفظ می‌شود. ناحیه V، در انتهای آمینی است و ایجاد تنوع زیادی در بین Ab های مختلف می‌کند، محل اتصال به Ag را تشکیل می‌دهند.

ژن‌های کدکننده زنجیره H و هر دو زنجیره L ، در سه ناحیه کروموزومی غیر پیوسته واقع شده‌اند، زنجیر Lk روی کروموزوم X ، Lp روی کروموزوم ۲۲q۱۱ و هر ۵ ایزوتوپ زنجیره H روی ۱۴q۳۲ .

زنجیره‌های سبک κ و λ دارای ۱۰۰ ژن متغیر (V) و ۵ قطعه اتصال (J) هستند ولی برای n هستند. κ یک ژن منفرد برای قلمرو و ثابت دارد ولی λ شش ژن قادر به کد قلمرو ثابت زنجیره L دارند.

زنجیره‌های سنگین دارای ۳ قلمرو در ناحیه متغیر هستند، ۲۰ ژن قطعه متغیر (V) و ۱ ژن قطعه اتصال (J) و بیش از ۲۰۰ ژن قطعه متنوع (D)، هستند.

تنوع Ab از طریق چندین مکانیسم مولکولی ایجاد می‌شود از جمله: ۱) احتمال جفت شدن هریک از ایزوتیپ‌های زنجیره سنگین و زیر نوع‌های زنجیره سبک، ۲) در دسترس بودن ژن‌های مختلف (J, D, V) ۳) تنوع پیوستگاهی که بر اثر اتصال غیر دقیق و درج‌شدگی تصادفی نوکلئوتیدها بین عناصر J یا V یا D در طی فرایند بازآرایی. ۴) میزان بالای جهش پیکری در داخل قطعات ناحیه V، برای افزایش میل ترکیبی Ab به Ag های آن.

گیرنده آنتی‌ژنی سلول T

TCR ، بیانگر آنالوگ Ig متصل به غشا سلول‌های B در سلول T است. نوعی گلیکوپروتئین هترودایمر و رای غشایی^۴ بسیار متغیر می‌باشد که در شناسایی Ag و ایجاد فعالیت سلول‌های T کمکی یا سرکوب‌گر نقش ایفا می‌کند. هیچ شکل محلولی ندارد. از نظر ساختمانی، TCR مشابه Ig است، تمام زنجیره‌ها دارای ۲ بخش V ، C هستند که بخش‌های V بر اثر مرتب شدن قطعات J ، D ،

مثال ارتباط بین نازکولپسی و HLA-DQ6 (قوی‌ترین ارتباط شناخته شده بین HLA و بیماری) است.

نسبت احتمال نازکولپسی، در افراد با HLA-DQ6 در مقایسه با افراد فاقد HLA-DQ6 ، ۴۰ درصد می‌باشد.

شواهد نشان می‌دهد که ژن‌های HLA به تنهایی مسئول بیماری‌های خاص نیستند، اما در عوض امکان دارد به سادگی همراه با سایر عوامل ژنتیکی یا محیطی، در ایجاد استعداد ابتلا به بیماری نقش داشته باشد. ارتباط بین دیابت شیرین وابسته به انسولین و تغییر یک اسید آمینه در یکی از قلمروهای خارجی زنجیره بتای HLA-DQ6 است.

ایمونوگلوبین

آنتی‌بادی‌ها، ایمونوگلوبولین‌هایی هستند که در پاسخ به تحریک Ag خارجی ساخته شده و آن را شناسایی کرده و یا اتصال به آن حذف را آسان می‌کند. خاصیت منحصربه‌فرد Ig ، نو ترکیبی پیکری^۲، پیرایش توالی‌های DNA در سلول‌های پیش‌ساز لنفوسیتی، برای بازآرایی ژن‌ها جهت ایجاد تنوع است. Ab به دو شکل می‌باشد: ۱) متصل به غشا لنفوسیت، ۲) محلول یا ترشح (نوع ترشحی، توسط پلاسماسل که حاصل تزاید و بلوغ لنفوسیت‌های B هستند، ترشح می‌شوند). فعال شدن سلول B ، با تعامل بین Ag خاص و یک مولکول Ab محلول روی غشا سلول آغاز می‌شود و باعث گسترش دودمان و تمایز Bcell ها همراه با تشکیل بعدی پلاسماسل‌ها و سلول B خاطره‌ای که قادر به پاسخ‌دهی سریع و قوی توسط همان Ag است، می‌شود.

ساختمان و تنوع Ig

هر انسانی می‌تواند گنجینه‌ای از حدوداً ۱۰ آنتی‌بادی مختلف را تولید کند، درحالی که ژنوم مرکب از صرفاً 6×10^6 جفت باز DNA است. Ab ها در رده زاینده توسط تعداد نسبتاً کمی ژن ایجاد می‌شوند و این ژن‌ها طی تکامل Bcell ، تحت روند بازآرایی پیکری و جهش پیکری، تنوع عظیمی را مقدور می‌سازند. این تعداد عظیم Ab ، مکانیسمی برای محافظت در برابر گروه بزرگی از عوامل عفونی محیطی، ترکیبات سمی و سلول‌های بدخیم خودی است.

مولکول‌های Ig ، شامل چهار زنجیره پلی‌پپتیدی (دو زنجیره سنگین (H) و دو زنجیره سبک (L)) است که به وسیله پیوندهای دی‌سولفیدی کنار هم نگه داشته شده‌اند. پیوندهای دی‌سولفیدی داخل زنجیره‌ای، هر زنجیره را به گروهی از قلمروهای هومولوگ تقسیم می‌کنند. زنجیره‌های H ، بر پایه تفاوت ساختمانی انتهای

3. Isotypic Exclusion

4. Transmembrane

۱. ایمونوگلوبین

2. Somatic Rearrangement



GBS ژنتیک

در پیوستگای V α و V β وجود دارد. وجود ۱۶۱۰ گیرنده مختلف دارای $\alpha\beta$ و $\gamma\delta$ گیرنده مختلف دارای $\gamma\delta$ برای Tcell، محتمل است. بازآرایی پیکری که در طی تکامل B، Tcell رخ می‌دهد، همراه با میزان زیاد جهش‌های پیکری در Bcell پاسخ‌دهنده به یک Ag، صرفاً در مجموعه‌های ژنی TCR، Ig، به ترتیب در رده‌های سلولی T، B رخ می‌دهد.

اختلالات تک‌ژنی سیستم ایمنی

جهش ژن کدکننده زیرواحد گاما از گیرنده اینترلوکین ۲ در کمبود شدید و مرکب ایمنی وابسته به X، جهش در ژن RAG۱ و RAG۲ که رکومینازهای مسئول بازآرایی DNA پیکری در تکامل T و Bcell هستند، سندرم اومن (OMEMM)، کمبود آنزیم سیتوکروم اکسیداز که باعث اختلال فاگوسیتوز می‌شود، نمونه‌های اختلالات تک‌ژنی سیستم ایمنی هستند. این اختلالات، نامزد خوبی برای ژن درمانی هستند.

V به وجود می‌آیند. تفاوت مهم TCR، Ab، این است که وجود مولکول‌های MHC در شناسایی Ag توسط سلول‌های T ضروری است. بنابراین TCR روی Tcell یک فرد، برای ترکیب پپتید آنتی‌پدازش شده و Ag‌های MHC سطحی (رده I یا II) خود فرد اختصاصی می‌باشد. این پدیده محدودیت به MHC^۱ نامیده می‌شود. در حدود هفته ۹ بارداری در انسان، پیش‌سازهای Tcell، هترودیمرهای زنجیره‌های گاما و دلتای TCR را بروز می‌دهند. ظرف ۱ تا ۲ هفته بروز Ig، به سطوح مراتب کمتری کاهش یافته و T cell بالغ که هترودیمرهای زنجیره را روی سطح خود حمل می‌کنند ظاهر می‌شوند، همانند ژن‌های Ig، نوترکیبی عناصر متعدد رده زاینده، عدم دقت در اتصال و احتمال ترکیبات زنجیره‌های گوناگون، تنوع شدیدی در ژن‌های TCR ایجاد می‌کنند ولی برخلاف I γ ، به هر حال ایجاد TCR شامل بروز جهش‌های پیکری است. حتی بدون جهش‌های پیکری، تنوع پیوستگاهی به مراتب بیشتری در ژن‌های TCR به علت درج‌شدگی نوکلئوتیدهای اضافی

1. MHC Restriction

ژنتیک اختلالات با توارث پیچیده

بیماری یکسان می‌شوند گفته می‌شود. **ناهمبستگی یاسازگار^۱**، اگر فقط یک عضو از زوج خویشاوند مبتلا و دیگری غیرمبتلا باشد. زمانی که دو فرد خویشاوند مبتلا ژنوتیپ‌های مستعدکننده مختلفی داشته باشند امکان همبستگی برای یک فنوتیپ وجود دارد، به شرطی که بیماری در یک خویشاوند ژنوتیکی یا فنوتیکی بیماری در خویشاوند دیگر باشد.

اندازه‌گیری تجمع خانوادگی

خطر نسبی λ_r

سنجشی از تجمع خانوادگی است که خطر عود بیماری در خانواده و نیز شیوع جمعیتی آن بستگی دارد؛ هرچه λ_r بزرگ‌تر ← تجمع خانوادگی بیشتر شیوع بیماری در خویشاوندان (r) نسبی یک فرد مبتلا / شیوع بیماری در جمعیت $\lambda_r =$ هرچه بیماری شایع‌تر باشد، احتمال این که تجمع صرفاً تصادفی است نه ناشی از وجود آلل‌های مشترک مستعدکننده به بیماری، بیشتر می‌شود. اگر $\lambda_r = 1$ باشد یعنی خویشاوند در مقایسه با افراد دیگر جمعیت، با احتمال بیشتر مبتلا نمی‌شود.

مطالعات مورد شاهدهی

یک راه دیگر برای تخمین تجمع خانوادگی مطالعه مورد شاهدهی است که در آن بیماران مبتلا (موردها) با افراد غیربیمار مناسب (شاهدها) از نظر تاریخچه خانوادگی بیمار (همچنین سایر عوامل مثل مواجهه محیطی، شغل، موقعیت جغرافیایی و غیره) مقایسه

شایع‌ترین بیماری‌های انسان (مثل نقایص مادرزادی، سکتة قلب، سرطان، بیماری روانی، دیابت و آلزایمر) نتیجه تعامل پیچیده بین چند عامل مستعدکننده شامل ژنوتیپ‌ها در یک یا چند لوکوس و انواع مواجهه‌های محیطی است که باعث شروع، تشدید یا بدتر شدن بیماری می‌شوند. در این موارد رخداد بیماری در خانواده‌ها با هیچ‌یک از الگوهای مندلی ساده قابل تطابق نیست بلکه گفته می‌شود الگوی توارث پیچیده یا چندعاملی دارد. به صفت بیماری ژنتیکی که از دو حالت حاضر و غایب خارج نیست، صفت گسسته یا کیفی گفته می‌شود؛ برعکس در صفات کمی ویژگی‌های قابل اندازه‌گیری مثل قند، فشارخون و غیره وجود دارد.

آنالیز ژنتیکی صفات کیفی

تجمع خانوادگی یک بیماری^۱، از خصوصیات اصلی بیماری‌های دارای توارث پیچیده است، به این معنی که افراد بیمار تمایل دارند که در خانواده‌ها تجمع یابند ولی برعکس، این گفته صحیح نیست معنی تجمع خانوادگی یک بیماری به معنی ژنتیکی بود بیماری نیست. اعضا خانواده ممکن است فقط در اثر تصادف بیماری مشترک داشته باشند مخصوصاً اگر این بیماری در جامعه شایع باشد، احتمال دارد به علت نگرش فرهنگی، رفتار، تغذیه و مواجهه محیطی مشترک ایجاد شد، باشد. همبستگی^۲ به وقتی که دو فرد خویشاوند در یک خانواده مبتلا به

1. Familial Aggregation
2. Concordance

3. Discordance



GBS ژنتیک

برای بستگان بیولوژیک ۲۰ تا ۴۰ و برای اعضا غیرخویشاوند، برابر ۱ بود، به این نتیجه رسیدند که قسمت اعظم تجمع خانوادگی بیماری، منشأ ژنتیکی داشت نه محیطی.

مطالعات دوقلوها

دوقلوهای MZ، فرصتی برای مقایسه بستگان دارای ژنوتیپ یکسان که ممکن است در محیط یکسان با یکدیگر پرورش یافته یا نیافته باشند، فراهم می‌کنند (دوقلو MZ^۱، حاصل تقسیم یک تخم بارور شده است و ژنوتیپ یکسانی دارند و همیشه از یک جنس هستند). دوقلوهای DZ^۲، اندازه‌گیری همبستگی در خویشاوندانی را که در محیط‌های مشابه رشد می‌کنند اما تمام ژن‌هایشان با یکدیگر مرتبط نیستند، فراهم می‌کنند (دوقلو DZ، در یک رحم زندگی می‌کنند و به‌طور متوسط در ۵۰ درصد آلل‌های تمام جایگاه‌های ژنی مشترک‌اند. در بعضی از موارد، همجنس هستند).

تعیین نوع دوقلوها

نیاز به بررسی دقیق بسیاری از خصوصیات، مانند ظاهر جفت، تعداد پرده‌های آمنیونی و کوریونی، مشخصات فیزیکی مانند رنگ مو و چشم، اثر انگشتان و گروه‌های خونی و سایر نشانگرهای سرمی دارد. امروز ابداع مارکرهای بسیار چندشکل DNA، جانشین روش‌های قدیمی شده است.

همبستگی بیماری در دوقلوهای MZ

روش قوی برای تعیین این است که آیا ژنوتیپ به‌تنهایی برای ایجاد بیماری خاص کافی می‌باشد یا خیر. اگر همبستگی بیماری کمتر از ۱۰۰ درصد در دوقلوهای MZ، باشد مدرکی دال بر این است که عوامل غیرژنتیکی دارند. که شامل تأثیرات محیطی مثل عفونت‌ها یا رژیم غذایی و نیز آثار دیگر مانند جهش پیکری، اثرات افزایش سن یا تفاوت در غیرفعال شدن X در یک قل در مقایسه با قل دیگر در بیماری نقش دارند. همبستگی برای یک بیماری بین دوقلوهای MZ و دوقلوهای هم‌جنس DZ نشان می‌دهد وقتی تمام ژن‌های خویشاوندانی که محیط یکسان قبل تولد و احتمالاً بعد تولد داشته‌اند، مشترک باشد، در مقایسه با حالتی که فقط ۵۰ درصد ژن‌هایشان مشترک باشند، فراوانی بیماری چقدر خواهد بود این نتیجه‌گیری، برای بیماری‌هایی با تظاهر زودرس مانند نقایص بدو تولد، قوی‌تر می‌باشد. چون فرض این که دوقلوهای DZ و MZ در سراسر دوران بزرگسالی در معرض محیط مشابهند، کم‌اعتبارتر می‌شود.

۱. MZ - دوقلوهای تک‌تخمکی. ۱۹۸۰.

۲. DZ - دوقلوهای دو‌تخمکی. ۱۹۹۰.

می‌شوند. برای ارزیابی نقش احتمالی ژنتیک در تجمع خانوادگی، فراوانی بیماری در خانواده مورد (تاریخچه خانوادگی مثبت) با فراوانی تاریخچه خانوادگی مثبت در شاهد‌های مناسب که سن و قومیت یکسان دارند مقایسه می‌شوند. بسیاری اوقات از همسران به‌عنوان شاهد استفاده می‌شود چون معمولاً از نظر سن، قومیت و محیط خانواده با مورد یکسان هستند از بیماران مبتلا به بیماری‌های غیرمرتبط دیگر که از نظر سن، شغل و قومیت یکسان هستند هم به‌عنوان شاهد استفاده می‌شود. بنابراین در یک مطالعه از بیماری پارکینسون ۶/۳ درصد بستگان درجه اول و دوم زنده بیماران نیز مبتلا به PD بودند. درحالی‌که شیوع در بستگان شاهد‌ها ۱/۲ درصد بود. پس در PD تا حدی تجمع خانوادگی دیده می‌شود. مطالعات موردشاهدی در معرض انواع خطاها هستند که مشکل‌سازترین آنها تورش انتساب است یعنی تفاوت در احتمال این که بستگان مبتلایان موردها در مقایسه با بستگان شاهد به‌اییدمیولوژیست گزارش شوند. در مقایسه با خویشاوندان مبتلای افراد شاهد، بستگان فرد بیمار، از وجود افراد دیگر بیمار بیشتر آگاهند و انگیزه بیشتر برای پاسخ‌دهی به پرسشنامه دارند. چون شناخت بیشتر از بیماری دارند (تورش یادآوری) مشکل دیگر انتخاب شاهد‌ها است. که باید فقط از نظر ابتلا به بیماری با مورد متفاوت باشند نهایتاً همراهی یافت شده در یک مطالعه موردشاهدی غلیظ را اثبات می‌کنند.

ارزیابی سهم نسبی ژن‌ها و محیط در صفات بیماری‌های پیچیده

همبستگی و اشتراک آلل در بین خویشاوندان
هرچه ارتباط قایلی بین فرد خویشاوند و بیمار دورتر باشد، تعداد آلل‌های مشترک بین بیمار و خویشاوندش کمتر خواهد بود یک راه برای تفکیک عوامل محیطی و ژنتیکی این است که همبستگی را در بستگان دور و نزدیک مقایسه کنیم. اگر با افزایش میزان خویشاوندی، فراوانی همبستگی بیماری زیاد شود، معلوم می‌شود که ژن نقش مهمی دارد. نمونه افراد با آلل مشترک دوقلوهای یکسان (تک‌تخمکی) هستند. نزدیک‌ترین رابطه خویشاوندی (بعد از دوقلوهای تک‌تخمکی) در بستگان درجه اول مثل والد فرزند و خواهر و برادرها دیده می‌شود فرزند با هر والد یک آلل مشترک در هر لوکوس دارد. در مورد خواهر و برادرها کمی متفاوت می‌باشد. یک جفت فرزند، دو آلل یکسان در یک جایگاه ژنی را در ۲۵ درصد موارد، هیچ آلل مشترک در ۲۵ درصد موارد و فقط یک آلل مشترک در ۵۰ درصد موارد به ارث می‌برند.

برای جداسازی عوامل ژنتیکی و محیطی، مقایسه بروز بیماری در افراد غیرخویشاوند خانواده (فرزندخوانده‌ها، همسران) یا بروز آن در بستگان بیولوژیک است. در یک مطالعه اسکروز متعدد، که λ_2



ژنتیک اختلالات با توارث پیچیده

فصل ۱۲

فشارخون خواهر برادرهای او، ارتباط مثبت، یعنی هرچه فشارخون بیمار بالاتر باشد، فشارخون بستگان او نیز بالاتر می‌باشد. مقدار h^2 بین ۱- و ۱- متغیر است. از همبستگی بین بستگان می‌توان برای تخمین تأثیر روی یک صفت کمی استفاده کرد. هرچه ارتباط خویشاوندی افراد یک خانواده بیشتر باشد، احتمال اشتراک آلل‌ها در جایگاه‌های تعیین‌کننده یک صفت کمی بیشتر می‌باشد و ارتباط قوی‌تری بین مقادیر آنها وجود خواهد داشت.

نکته

- صفات کمی به‌صورت حاضر یا غایب وجود ندارند پس نمی‌توان به سادگی شیوع بیماری را در بستگان را با شاهدها مقایسه کرد بلکه باید همبستگی یک کمیت فیزیولوژیک خاص را در بین بستگان اندازه‌گیری کرد.

توارث‌پذیری^۱

که (h^2) ، برای کم کردن نقش تفاوت‌های ژنتیکی در تعیین تنوع صفات کمی ایجاد شد. به‌صورت کسری از واریانس فنوتیپی (تام) یک صفت کمی که ناشی از ژن‌ها است و لذا سنجشی از میزان نقش آلل‌های مختلف و جایگاه‌های گوناگون در ایجاد تنوع در یک صفت کمی فرضی در جمعیت می‌باشد، تعریف می‌شود (هرچه h^2 بیشتر باشد، سهم تفاوت‌های ژنتیکی در بین افراد در ایجاد تنوع صفت بیشتر خواهد بود). h^2 (بین ۰ تا ۱) است. از مشکلات تفسیر h^2 این است که، خویشاوندان علاوه بر ژن‌ها، چیزهای دیگری مثل برخوردهای محیطی مشترکی دارند.

برآورد توارث‌پذیری از تحقیقات روی دوقلوها

اگر تنوع صفت عمدتاً توسط محیط تعیین شود $h^2 \leftarrow$ نزدیک صفر خواهد بود چون واریانس در دوقلوهای MZ، DZ مشابهند. اگر تنوع منحصرأ توسط ساختار ژنتیکی تعیین شود واریانس دوقلوهای MZ، صفر $h^2 \leftarrow$ می‌شود. در نمونه‌های به‌دست آمده از اروپای شمالی، $h^2 = 0/8$ بنابراین، ژن‌ها در مقایسه با محیط، نقش بیشتری در تعیین قد بالغین بازی می‌کنند.

نقشه‌برداری ژنتیکی صفات پیچیده

آنالیز پیوستگی استاندارد که روش قدرتمند برای نقشه‌برداری اطلاعات تک‌ژنی است، به ندرت در صفات پیچیده قابل استفاده است. در آنالیز پیوستگی ابتدا یک مدل توارث فرض شده سپس فرزندان نوترکیب غیرنوترکیب در خانواده‌ها به دو منظور شمرده

1. Heritability

محدودیت‌های تحقیق روی دوقلوها

مطالعات انجام شده روی دوقلوها به چند دلیل باید با احتیاط تفسیر شود:

۱. علی‌رغم ژنوتیپ‌های یکسان، بروز ژنی دقیقاً یکسانی در دوقلوهای MZ نداریم؛ به‌طور مثال، غیرفعال شدن تصادفی X بعد تقسیم به تخم‌های MZ مؤنث، تفاوت چشم‌گیر در بروز آلل‌های زن‌های وابسته به X دریافت‌های مختلف ایجاد می‌کند. بازآرایی جایگاه‌های ژنی Ig و TCR در زیرگروه‌های گوناگون لنفوسیتی بین دوقلوهای MZ متفاوت است.
۲. ممکن است برخوردهای محیطی برای دوقلوها یکسان نباشند، به‌خصوص بعد ترک خانه در بزرگسالی، حتی در محیط داخل رحمی ممکن است یکسان نباشد، دوقلوهای MZ غالباً جفت مشترک دارند و از نظر خون‌رسانی، تکامل داخل رحمی و وزن بدو تولد ممکن است بین دوقلوها تفاوت وجود داشته باشد.
۳. اندازه‌گیری همبستگی بیماری‌ها در دوقلوهای MZ، برآورد متوسط به‌دست می‌دهد که در صورت متفاوت بودن آلل‌های مستعدکننده مربوطه یا عوامل محیطی در زوج‌های دوقلو مختلف، ممکن است دقیق نباشد.

تجزیه و تحلیل صفات کمی

توزیع طبیعی

نموداری از تعداد افراد در جمعیت (محور y) که کمیت خاصی دارند (محور x) منحنی زنگوله‌شکل را ایجاد می‌کند که توزیع طبیعی یا گاسین نام دارد. محل اوج نمودار و شکل آن، به‌ترتیب توسط دو کمیت میانگین (μ) و واریانس (σ^2)، کنترل می‌شوند. چون بیشتر افراد نزدیک میانگین‌اند، اوج منحنی در مقدار میانگین است. واریانس، سنجشی از میزان پراکندگی مقادیر به طرف میانگین است و لذا پهنای منحنی را تعیین می‌کند. واریانس یک مقدار اندازه‌گیری شده در جمعیت را (واریانس فنوتیپی تام) می‌نامند.

محدوده نرمال

در بسیاری از شرایط در پزشکی، یک مقدار فیزیولوژیک خاص اندازه‌گیری شده، بسته به این که چه میزان در بالا یا پایین میانگین باشد، طبیعی یا غیرطبیعی محسوب می‌شود. وقتی یک صفت کمی توزیع طبیعی در جمعیتی دارد، فقط حدود ۵ درصد جمعیت، مقادیری بیش از ۲ انحراف معیار بالاتر یا پایین‌تر از متوسط جمعیت دارند.

ضریب همبستگی (r)، نوعی سنجش آماری است که برای یک جفت اندازه‌گیری به کار می‌رود؛ مثلاً فشارخون فرد و میانگین



GBS ژنتیک

اشتراک آلی به‌طور قابل ملاحظه‌ای از ۵۰ درصد مورد انتظار در اثر شانس منحرف شده است یا نه؛ همچنان که تحلیل پیوستگی بر پایه مدل، از یک لاداسکور برای ارزیابی این که آیا فراوانی نوترکیبی کمتر از ۵۰ درصد قابل ملاحظه است یا نه، استفاده می‌کند.

در روش جفت فرزند مبتلا، DNA فرزندان مبتلا را با استفاده از صدها نشانگر چندشکل در سرتاسر ژنوم (نوعی اسکن ژنی) به دنبال مناطقی مشترک بین دو فرزند بیشتر از حد انتظار بر پایه شانس صرف تجزیه و تحلیل می‌کنند. اگر میزان اشتراک در یک نشانگر چندشکل افزایش یابد، یعنی جایگاهی دخیل در بیماری در نزدیکی نشانگر قرار دارد. با این حال در نظر داشته باشید که هرچه جایگاه مورد مطالعه چندشکل تر باشد احتمال بیشتر دارد که به نظر برسد این جایگاه اشتراک آلی بالاتری فقط توسط شانس دارد. برای فهم مطلب مثال سکه را در نظر بگیرید. هرچند در یک آزمایش با ۵ بار پرتاب، احتمال ۵ بار شیر کم است ولی بسیار محتمل است که حداقل یکی از صدها آزمایش ۵ بار شیر بیاید. برای کاهش خطای نسبت دادن قابل ملاحظه بودن به چیزی که فقط نوسان رندوم است، از حدود چهارصد مارکر استفاده می‌شود. اگرچه روش جفت فرزند جلو فرضیات احتمالا نادرست در مورد تعداد جایگاه‌های دخیل و چگونگی تعامل آلل‌ها در این جایگاه‌های گوناگون برای ایجاد بیماری را می‌گیرد، غیرحساس و غیردقیق انجام می‌شود. عدم حساسیت آن، این است که تعداد زیادی از فرزندان برای شناسایی انحراف قابل توجهی از ۵۰ درصد منتظره اشتراک آلی لازم می‌باشد. بنابراین در عمل، احتمال شناسایی جایگاه‌هایی که در آنها فقط تعداد کمی آلل نادر نقش جزئی در بیماری دارند، در این روش کم است.

غیردقیق بودنش به این دلیل است که فرض نمی‌شود یک ژن منفرد یا طرح توارثی خاصی دخیل باشد، بنابراین نمی‌توان با قاطعیت تعیین کرد که آیا نوترکیبی بین یک جایگاه احتمالا مستعدکننده بیماری و فنوتیپ بیماری رخ داده است یا نه. روش‌های بدون مدل صرفاً می‌توانند نواحی وسیعی از اشتراک آلی افزایش یافته را شناسایی کنند، نه ناحیه باریک مهم که محدوده فراگیری ژن دخیل در ایجاد صفت پیچیده را مشخص می‌کند.

تجزیه و تحلیل پیوستگی صفات کمی بدون مدل

یک روش آن، جفت فرزند بسیار ناهمبسته است. نیاز به هیچ فرضی در مورد تعداد جایگاه‌های دخیل یا طرح توارث نیست. جفت فرزندهای بسیار ناهمبسته برای صفات کمی، در انتهای متقابل منحنی زنگوله‌ای شکل، با احتمال کمتری آلل مشترک در جایگاه‌های دخیل در ایجاد صفت دارند. وقتی کاهش سطح

می‌شوند: ۱) تعیین وجود یک جایگاه ژنتیکی که ایجاد نوترکیبی با جایگاه بیماری می‌کند که کمتر از ۵۰ درصد مورد انتظار با جایگاه‌های غیرپیوسته است. ۲) تعیین مقدار پارامتر که بیشترین امتیاز را به دست می‌دهد. (α_{max}) این راهبرد به تحلیل پیوستگی براساس مدل یا پارامتریک نام دارد چون فرض می‌کند یک الگوی خاص (AD, AD یا وابسته به X) در توارث بیماری وجود دارد در مورد صفات پیچیده روش‌های بدون مدل (یا غیرپارامتریک) ایجاد شده‌اند که هیچ فرضی در مورد تعداد جایگاه‌ها و نقش محیط و تصادف در ایجاد فقدان نفوذ ندارند، بلکه فقط برای فرض بنا شده‌اند که در خویشاوند بیمار آلل‌های مستعدکننده به بیماری مشترک دارند. دو روش مهم دارد: ۱) نوعی بررسی پیوستگی است که بر جفت اعضا خانواده مثل خواهر برادرها که برای آن فنوتیپ همبسته باشند متکی است (**روش عضو مبتلای شجره**). اگر ناحیه‌ای از ژنوم بیش از حد انتظار بین خویشاوندان همبسته برای فنوتیپ خاص مشترک باشد، چنین استنباط می‌شود که آلل‌های مستعدکننده به آن فنوتیپ در یک یا بیش از یک جایگاه ژنی در این ناحیه وجود دارد. ۲) **روش همراهی** است که به دنبال افزایش فراوانی آلل‌های خاص در افراد مبتلا در مقایسه با غیرمبتلا در جمعیت می‌شود.

تجزیه و تحلیل پیوستگی صفات بیماری پیچیده بدون مدل، هیچ فرضی در رابطه با تعداد جایگاه‌ها یا نقش محیط و شانس ایجاد عدم نفوذ ندارد، بلکه روش‌های بدون مدل، صرفاً وابسته به این فرض است که دو خویشاوند مبتلا، آلل‌های مشترک مستعدکننده به بیماری دارند. یک نوع تجزیه و تحلیل بدون مدل، **روش جفت فرزند مبتلا** می‌باشد. فقط از خواهر برادرهای همبسته از نظر یک بیماری استفاده می‌شود؛ بنابراین مشکل تعیین این است که آیا یک فرزند غیرمبتلا، حامل بدون نفوذ آلل بیماری است یا نه، حل می‌شود. خواهر برادرها را تجزیه و تحلیل می‌کند تا تعیین شود آیا جایگاه‌هایی وجود دارد که در آنها، خواهر برادرهای مبتلا آلل‌های مشترکی بیش از ۵۰ درصد که در اثر شانس رخ می‌دهد، داشته باشند. اگر صدها خواهر برادر همبسته از نظر اشتراک آلی در جایگاه‌های سراسر ژنوم به‌طور سیستماتیک مطالعه شوند چه رخ می‌دهد؟ فرض کنید که چندین جایگاه مستعدکننده به بیماری وجود دارد، بنابراین تمام جفت فرزندان همبسته دارای آلل مشترک در همان جایگاه نخواهند بود؛ با این حال اگر یک جایگاه خاص نقش مهمی در بیماری داشته باشد، درجه اشتراکی آلل مورد مشاهده در آن جایگاه مجموعه خواهر برادرها به‌طور قابل ملاحظه‌ای بیش از حد انتظار خواهد بود. با استفاده از maximum likelihood of odds ratio می‌توان ارزیابی کرد که آیا درجه

1. Affected Sibpair Method



فصل ۱۲ | ژنتیک اختلالات با توارث پیچیده

بیماران هتروزیگوت برای هر دو جهش بیماری را بروز می‌دهند. بنابراین توارث این بیماری در اثر ساده‌ترین فرم توارث چندژنی ایجاد می‌شود. این دو پروتئین گیرنده نوری، ارتباط غیر کووالانس به صورت دیسک‌های غشایی حاوی رنگدانه بینایی دارند. فرض بر این است که اثر مضر هر جهش به تنهایی، برای ایجاد بیماری ناکافی باشد، اما وجود هر دوی آنها با هم، برای عبور از آستانه صدمه سلولی، مرگ گیرنده‌های نوری و از دست رفتن بینایی کفایت می‌کند.

ترومبوز وریدی مغز

در آن دو آلل جهش یافته تعامل می‌کنند تا فرد مستعد به یک بیماری شود. در این حالت یعنی ترومبوز مغزی با علت نامعلوم، عامل محیطی به عنوان عامل سوم در حضور عوامل ژنتیکی مستعدکننده، احتمال بیماری را افزایش می‌دهد. در آن وریدهای مغزی در غیاب واقعه‌ای مثل عفونت یا تومور، انسداد فاجعه‌آمیز دارند، بالغین جوان را درگیر می‌کنند و میزان مرگ و میر بالایی دارد. این سه عامل با افزایش خاصیت انعقادپذیری غیرطبیعی خطر بیماری را افزایش می‌دهند. نوعی جهش بی‌معنی شایع در یک عامل انعقادی، یعنی عامل V نوع شایع دیگری از پروترومبین و مصرف قرص‌های خوراکی ضدبارداری. حامل هتروزیگوت عامل V لیدن، هفت برابر بیشتر خطر ترومبوز دارد؛ در افراد هوموزیگوت، این خطر ۸۰ برابر می‌شود. قرص‌های ضدبارداری، خطر ترومبوز را ۲۲ برابر افزایش می‌دهند که احتمالاً از طریق زیاد کردن سطح بسیاری از عوامل انعقادی در خون است. این آلل‌ها در جایگاه‌های عامل V و پروترومبین و نیز آللی برای نوعی متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز حساس به حرارت، به عنوان عوامل خطر ساز ژنتیکی مستعدکننده جدی به ترومبوز شریان جفتی شناخته شده‌اند. این اختلال در جفت، یا پره‌کلامپسی^۳ شدید، جدا شدن زود هنگام جفت از جدار رحم، عقب‌ماندگی رشد داخل رحمی و مرده‌زایی همراه است. پزشکان پیش از تجویز قرص‌های ضدبارداری برای بانوان، آنها را از نظر وجود جهش‌های مستعدکننده ژن عامل V و پروترومبین غربالگری می‌کنند.

بیماری هیرشپرونک

فقدان کامل برخی یا تمام سلول‌های گانگلیون داخلی در شبکه‌های میانتريک و زیرمخاطی طی کولون وجود دارد. بنابراین فقدان حرکات دودی، منجر به یبوست شدید، علائم انسداد روده و اتساع شدید کولون^۴ در بالا قطعه فاقد گانگلیون می‌شود. فقدان

اشتراک آللی در یک نشانگر چندشکل یافت شود، مطرح‌کننده آن است که این نشانگر به جایگاهی که آلل‌هایش در ایجاد سنجش فیزیولوژیک تحت مطالعه نقش دارند، پیوسته می‌باشد.

همراهی با بیماری^۱ یعنی آلل خاصی در یک جایگاه ژنی با فراوانی افزایش یافته‌ای در افراد مبتلا نسبت به افراد شاهد وجود دارد. نوعی مطالعه مورد شاهدهی هستند. قدرت همراهی را با نسبت احتمالات اندازه می‌گیرند که از فراوانی آلل خاص در بیماران و شاهدها محاسبه می‌شود. **خطر نسبی^۲**، یک نسخه متفاوت ولی مرتبط است که خطر ابتلا به یک بیماری را وقتی فرد حامل آلل خاصی می‌باشد، یا خطر ابتلا در صورت فقدان آن آلل مقایسه می‌کند.

بدون آلل	دارای آلل	
C	a	بیماران
d	b	شاهدها
$\text{نسبت احتمالات} = ab/bc$		
$RR = [a/(a+5)]/[b/a+d]$		

نقاط قوت و ضعف مطالعات همراهی

روش‌های همراهی، ابزار نیرومند تعیین دقیق ژن‌های دخیل در ایجاد بیماری هستند. دو روش برای افزایش نسبت احتمالات حمل آلل خاصی در مبتلایان به یک بیماری: (۱) هر آللی در جایگاه‌های دارای عدم تعادل پیوستگی با آلل و جایگاه دخیل در بیماری افزایش ظاهری در نسبت احتمالات و نیز همراهی مثبت نشان می‌دهد. (۲) همراهی کاذب به علت دسته‌بندی جمعیت، به‌طوری که بیمارانی که تصادفاً در یک زیرجمعیت شایع‌تر است می‌تواند مرتبط با هر آللی به نظر برسد که آن هم در آن زیرجمعیت تصادفاً شایع‌تر از کل جمعیت باشد.

بیماری‌های با توارث پیچیده

صرفاً تعداد از گشت شماری بیماری چندعاملی یا صفات کمی انسانی وجود دارد که مدل‌های ژنتیکی زمینه‌ای (تعداد جایگاه‌ها: ماهیت عوامل محیطی و تعامل بین آنها) شناخته شده است.

رتینیت پیگمنتوزای دوزنی

دو جهش نادر دو ژن مختلف غیرپیوسته کدکننده پروتئین‌هایی که در گیرنده‌های نوری یافت می‌شوند، در این خانواده وجود دارند.

3. Pre - Eclampsia

4. Megacolon

1. Disease Association

2. Relative Risk = RR



GBS ژنتیک

آشکار شد که حدود ۹۵ درصد تمام مبتلایان، برای HLA-DR۳ یا HLA-DR۴ هتروزیگوت هستند، هتروزیگوت‌های DR۳/DR۴، به‌ویژه مستعد دیابت نوع ۱ می‌باشند و چون بیماری خودایمن است، ارتباطی بین برخی آلل‌ها (DR۴، DR۳) در یک جایگاه تنظیم‌کننده پاسخ ایمن و استعداد ابتلا به بیماری وجود داشته دارد. وجود اسید آسپارتیک در موقعیت ۵۷ زنجیره همراهی نزدیکی با مقاومت به دیابت تیپ دارد، درحالی‌که سایر اسید آمینه‌های در این موقعیت (آلانین والدین یا سرین) باعث ایجاد حساسیت می‌شوند. حدود ۹۰ درصد از بیماران برای ژن‌های که را در موقعیت ۵۷ که نمی‌کنند، هوموزیگوت هستند. بسیار متحمل است که مولکول DR به‌ویژه آمینواسید ۵۷ موجود در زنجیره نقش مستقیم در پاسخ خودایمنی که سلول‌های مولد انسولین پانکراس را تخریب می‌کنند دارد. حتی وقتی خواهر برادرها هاپلوتیپ‌های DR یکسانی را به اشتراک داشته باشند، خطر بیماری تقریباً ۱۳ درصد است (پایین‌تر از میزان همبستگی در دوقلوهای MZ). بنابراین باید ژن‌های دیگری در سایر نقاط باشند که فرد را به دیابت نوع ۱ مستعد کنند، که در حال حاضر عمدتاً ناشناخته‌اند.

بیماری آلزایمر (AD)

بیماری کشنده نورودژنراتیو است. بیماران، دچار کاهش پیشرونده و مزمن حافظه و سایر کارکردهای هوشی همراه با مرگ نورون‌ها و پیدایش تجمعات پروتئینی خارج سلولی به نام پلاک‌های آمیلوئید در سرتاسر قشر مخ می‌شوند. مهم‌ترین جزء پلاک، Aβ حاصل از شکسته شدن پروتئین نورونی طبیعی به نام پیش‌ساز پروتئین آمیلوئید مشتق می‌شود. علاوه بر سه شکل نادر اتوزوم غالب که در دهه سوم تا پنجم تظاهر می‌کند، شکل شایعی از AD بعد ۶۰ سالگی (دیورس) وجود دارد. ApoE، از اجزای پلاک‌ها در AD می‌باشد. جزئی پروتئینی در LD است که در پاکسازی آن از طریق تعامل با گیرنده‌های دارای میل ترکیبی زیاد در کبد دخالت دارد. محل ژن ApoE روی کروموزوم ۱۹ است و به‌واسطه جایگزینی آرژنین در محل دو اسید آمینه مختلف سیستمین در پروتئین، سه آلل ε۴، ε۳، ε۲ دارد. ژنوتیپی با حداقل یک آلل ε۴، در بیماران دو تا سه برابر بیشتر از افراد شاهد در جمعیت‌های آمریکایی و ژاپنی است؛ هرچه تعداد آلل‌های ε۴ زیادتر شود، تظاهر AD زودرس‌تر می‌باشد. به وضوح آلل ε۴ عامل مستعدکننده‌ای است که خطر ابتلا را با پایین آوردن سن تظاهر بیماری افزایش می‌دهد. با یافتن افزایش اشتراک آللی روی کروموزوم ۱۲، نقش ژن‌های دیگر نمایان شد. ارتباط بین وجود آلل ε۴ و بیماری دژنراسانس عصبی بعد آسیب سه، نشان‌دهنده تعامل حداقل یک عامل محیطی با آلل ε۴ در ایجاد بیماری دژنراسانس عصبی می‌باشد.

سلول‌های گانگلیونی، عموماً در قطعه پیوسته منفرد به طول چند اینچ در انتها تحتانی کولون تا کل طول کولون است. ممکن است به‌صورت جزئی از مجموعه سریع‌تر اختلالات مادرزادی شامل کری و اختلالات رنگدانه مو و چشم (سندرم واردنبرگ^۱) نیز دیده شود. در طرح ارثی MSCR^۲، نسبت خطر نسبی برای خواهر برادرها، زیاد است ($\lambda_s \approx 200$)، اما دوقلوهای MZ همبستگی کامل نشان نمی‌دهند. HSCR ممکن است در نسل‌های متعدد یا خواهر برادرهای متعدد یک خانواده دیده شود، این امر مطرح‌کننده آن است که اختلال اتوزومی غالب یا مغلوب می‌باشد.

نکته

- در مردها در مقایسه با ژن‌های همان خانواده، خطر ابتلا دو برابر بیشتر است.

آنالیز پیوستگی و توالی DNA در بیماران مبتلا، آشکار شده است که جهش در بسیاری از ژن‌های مختلف ممکن است موجب بیماری شود. اکثر ا به علت جهش‌هایی در ژن RET (گیرنده تیروزین کیناز ret) او را کد می‌کند، درصد کمی به علت جهش‌هایی در ژن کدکننده یکی از لیگاند‌های متصل‌شونده به ret (عامل نروتروف مشتق از رده سلول گلیال)، است. جهش ژن گیرنده آندوتلین B و ژن EDN3 کدکننده لیگاند آن هم در ایجاد HSCR دخیل است. البته برخی آلل‌های جهش‌یافته RET، هنوز عملکرد باقی‌مانده کافی برای پیشگیری از ابتلا به بیماری فراهم می‌کنند، مگر آنکه اختلال عملکرد بیشتری در سایر اجزا مسیرهای پیام‌دهی مربوطه رخ دهد. محتمل‌ترین مدل برای توجیه مشاهدات آن است که برخی آلل‌های RET، جایگاه کروموزومی ۳q۲۱ و جایگاه کروموزومی ۱۹q۱۲، تا حدی استعداد به HSCR ایجاد می‌کنند، اما به‌تنهایی موجب بیماری نمی‌شوند. مکانیسم‌های ژنتیکی زمینه‌ای برای این بدشکلی ژنتیکی شناخته شده به‌طور شگفت‌آوری پیچیده بوده‌اند.

دیابت شیرین

دو نوع اصلی دارد: نوع ۱ (وابسته به انسولین) و نوع ۲ (غیروابسته به انسولین)

دیابت شیرین نوع ۱ معمولاً در کودکی یا نوجوانی تظاهر می‌یابد. ناشی از تخریب خودایمن سلول‌های β پانکراس است. عوامل ژنتیکی به‌تنهایی باعث آن نمی‌شوند، همبستگی دوقلوهای MZ برای دیابت نوع ۱، حدود ۴۰ درصد می‌باشد. و احتمال آن در خواهر برادرهای فرد مبتلا، تقریباً ۶ درصد است. طی یک مطالعه همراهی

1. Wardenburg - Shah

2. بیماری هیرشپرونک



نقایص مادرزادی قلب (CHDs)

خیلی شایع‌اند. گروه ناهمگنی هستند که در برخی موارد، ناشی از مکانیسم‌ها تک‌ژنی یا کروموزومی و در موارد دیگر، به علت برخورد با تراژن‌هایی مثل عفونت سرخچه یا دیابت مادر هستند. اکثر موارد منشأ چند عاملی دارند. برای طبقه‌بندی، ۵ گروه اصلی را می‌توان افتراق داد: (۱) ضایعات جریان، (۲) نقایص در مهاجرت یا (۳) مرگ سلولی (۴) اختلالات بستر خارج سلولی و (۵) نقایص در رشد هدفدار.

طرحی خانوادگی، عمدتاً در گروه ضایعات جریان یافت می‌شود که گروهی بزرگ و شامل: سندرم قلب چپ هیپوپلاستیک کوارکتاسیون آئورت، نقص دیواره بین‌دهلیزی ثانویه، تنگی دریچه شریان ریوی، نوعی شایعی از نقص دیواره بین‌بطنی و انواع دیگر هستند. تا حدی با حذف ناحیه کروموزومی 22q11 که در سندرم پرده‌ای، قلبی صورتی همراه با تترالوژی فالوت و سایر ضایعات جریانی دیده می‌شود، قابل توجه است. خطر عود سریع در بستگان درجه دوم و سوم، افت می‌کند. برای بستگان افراد دچار انواع دیگر CHDs غیرضایعات جریانی می‌توان اطمینان داد که خطر عود برای آنها بیشتر از جمعیت عمومی نیست.

لب‌شکری و کام‌شکری

لب‌شکری با یا بدون کام‌شکری (CL(p))، از شایع‌ترین بدشکلی‌های مادرزادی است که از نظر اتیولوژی با کام‌شکری ایزوله بدون لب‌شکری متفاوت است. به‌صورت جوش نخوردن زائده پیشانی با زائده فک بالایی در حدود روز ۳۵ بارداری ایجاد می‌شود. ۱۰ تا ۸۰ درصد افراد مبتلا مذکرند ناهمگن است و شامل اشکال تک‌ژنی تنها، سندرم‌های تک‌ژنی متعدد، اشکال همراه با اختلالات کروموزومی (تری‌زومی ۱۳) موارد ناشی از برخورد تراژن و اشکالی به‌صورت سندرم‌های غیرخانوادگی است. از پیش‌بینی‌های توارث پیچیده این است که خطر عود در بستگان افراد بیمار شدیداً مبتلا، بیشتر از خطر عود در بستگان افراد بیمار دچار ابتلا خفیف می‌باشد. مطالعات خانوادگی CL(p)، افزایش خطر عود با افزایش شدت از یک‌طرفه به دوطرفه و از لب‌شکری به لب‌شکری همراه کام‌شکری را نشان می‌دهد.

بیماری عروق کرونر

مطالعات روی خانواده‌ها و دوقلوها از نقش توارث در MI گروه‌های سنی جوان‌تر، مکرراً حمایت می‌کند. بنابراین هرچه فردی جوان‌تر باشد، عوامل ژنتیکی در MI مهم‌ترند، خصوصاً در خانم‌ها، مراحل متعددی در تکامل ضایعات آترواسکلروتیک در سرباین کرونر وجود دارد که تفاوت‌های ژنتیکی ممکن است فرد

پزشکی‌های مادرزادی چندعاملی

شامل نقایص لوله عصبی، لب‌شکری با یا بدون کام‌شکری و بدشکلی‌های مادرزادی قلب است.

نقایص لوله عصبی شامل آنانسفالی^۱ و اسپاینا بیفیدا^۲ است. در آنانسفالی، مغز پیشین پرده‌های روی آن سقف مجسمه و پوست، هیچ‌یک وجود ندارند. بسیاری از شیرخواران مبتلا، مرده به دنیا می‌آیند و آنهایی که زنده متولد می‌شوند، حداکثر چند ساعت زنده می‌مانند (۲/۳ شیرخواران مبتلا دختر هستند). در اسپینا بیفیدا کمان‌های مهره‌ای در ناحیه کمری به هم جوش نخورده‌اند. درجات متغیر شدت، که در آن نقص استخوانی با مننگوسل^۳ یا مننگومیلوسل^۴ وجود دارد. نقایص لوله عصبی، از علل شایع مرده‌زایی، مرگ در اوایل شیرخوارگی و معلولیت در کودکان زنده مانده است. فراوانی بروز این نقایص، ظاهراً با عوامل اجتماعی و فصل تولد تغییر می‌کند و با گذشت زمان، نوسانات شدید نشان می‌دهد. درصدی، علل اختصاصی دارند؛ برای مثال، نوارهای آمینونی، برخی نقایص تک‌ژنی با بروز پلیوتروپ، بعضی از اختلالات کروموزومی و برخی تراژن‌ها.

مدت‌های طولانی اعتقاد بر این بود که NTDS^۵، طرح توارث چندعاملی دارد که توسط عوامل متعدد ژنتیکی تعیین می‌شود. اما یافتن این موضوع که بیشترین عامل مسببش، کمبود نوعی ویتامین است، بسیار جذاب بود. کمبود اسید فولیک، بر اثر نوعی ژنتیکی از آنزیم (MTHFR)^۶ به علت جهش بدمعنی شایعی که پایداری آنزیم را به کمتر از حد طبیعی می‌رساند، تشدید می‌شود. ناپایداری آنزیم، با گرفتن جلو باز یافت تتراهیدروفولات، در متیله شدن هوموسیتستین و تبدیل آن به میتونین مداخله می‌کند. چگونه این اختلال آنزیمی در ایجاد NTP نقش دارد و این که آیا نتیجه مستقیم افزایش سطح هوموسیتستین، کاهش سطح میتونین‌یابی نظمی متابولیسمی دیگری است، هنوز مشخص نشده است. مکمل غذایی با روزانه ۴۰۰ تا ۸۰۰ میکروگرم اسید فولیک (۱ ماه پیش از بارداری و ۲ ماه بعد باردار شدن) بروز NTDS را ۷۵ درصد کاهش می‌دهد. والدین اطفال مبتلا به NTD، در معرض خطر افزایش یافته عود آن در حاملگی‌های بعدی هستند، با شناسایی سطوح بیش از حد آلفا فیتوپروتئین و سایر مواد جنینی در مایع آمینوتیک و سونوگرافی می‌توان آنانسفالی و اکثر موارد فقرات دو شاخه باز را شناسایی کرد.

1. Anence Phaly

2. Spina Bifida

3. بیرون‌زدگی مننژها

4. بیرون‌زدگی عناصر عصبی و مننژها

5. NTD - نقایص لوله عصبی

6. و ۱۰ - متیلن تتراهیدروفولات ردکناز



GBS ژنتیک

چندعاملی دارد و هر دو نوع عوامل مستعدکننده غیرژنتیکی و ژنتیکی نقش دارند. عواملی مثل فشارخون، چاقی و دیابت شیرین، بی‌نظمی‌های متابولیسیمی و فیزیولوژیک ناشی از این اختلالات، خطر CAD را افزایش می‌دهند. از خصوصیات CAD که با توارث چندعاملی سازگار می‌باشد، این است که اگرچه مردها در معرض خطر بیشتری برای مرگ ناشی از MI هستند، اگر فرد بیمار خانم یا جوان یا هر دو اینها باشد، خطر عود در بستگان، تا حدی بیشتر خواهد بود.

را مستعد به CAD یا در برابر آن محافظت کند. ژن‌هایی که در برخی موارد، پیشبرد یک یا بیش از یک مرحله تکاملی CAD دخیل است، کدکننده پروتئین‌های دخیل در روندهای ذیل هستند:

۱. انتقال و متابولیسم چربی‌های سرم (apoE، CIII)، گیرنده LDL، لیپوپروتئین (a) و نیز سطح کلسترول تام
۲. محرک عروق، مانند آنزیم میلد آنژیوتانسین
۳. انعقاد خون، چسبیدن پلاکت‌ها و فیبرینولیز، مانند مهارگر نوع ۱ فعال‌کننده پلاسمینوژن و گلیکوپروتئین‌های IIIa و Ib سطح پلاکت‌ها، در اکثر موارد CAD، توارث

۱۳

ژنتیک و سرطان

ژن‌های کدکننده تلومراز یا ژن‌های مسدودکننده آپاتوز نیز باشند. معمولاً انکوژن‌ها، ناشی از جهش‌های کسب عملکرد هستند که با مکانیسم‌هایی مانند تحریک تزاید، افزایش خون‌رسانی به تومور و مهار آپاتوز، تغییر شکل بدخیم را تسهیل می‌کنند.

ژن‌های سرکوبگر تومور، با تنظیم رشد سلولی، جلوگیری از پیدایش تومور را می‌گیرند. از دست رفتن عملکرد پروتئین‌های کدشده توسط این ژن‌ها، موجب رشد غیرطبیعی سلول و معیوب شدن آپاتوز می‌شود. انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر تومور عموماً ذاتی، جهش‌پذیرتر از ژن‌های دیگر نیستند. آنچه جهش‌ها در سرطان را متفاوت از سایر جهش‌ها می‌کند، انتخاب مثبت قوی برای تکثیر سلولی یا بقا ناشی از جهش‌ها است.

بسیاری از اشکال سرطان، بروز بالاتری در بستگان بیماری نسبت به جمعیت عمومی دارند.

سندرم‌های ارثی به علت انکوژن‌های فعال شده

آدنوماتوز متعدد اندوکراین تیپ ۲ در نوع شایع‌تر A، اتوزوم غالب است که با بروز زیاد کارسینوم مدولاری تیروئید، مشخص می‌شود و اغلب با فئوکروموسیتوم یا آدنوم‌های خوش‌خیم پاراتیروئید، یا هر دو همراه می‌باشد، در نوع نادر B، علاوه بر تومورهای بیماران MEN2A، ضخیم‌شدگی اعصاب و بروز تومورهای عصبی خوش‌خیم، نورون‌ها روی سطح مخاطی دهان و لب‌ها به چشم می‌خورد. جهش‌های مسئول MEN2، در ژن RET هستند که نوعی گیرنده تیروزین کیناز را کد می‌کند که به عنوان گیرنده‌ای برای دو لیگاند؛ عامل رشد مشتق شده از

سرطان برای توصیف اشکال بیماری‌زای نئوپلازی به کار می‌رود، نئوپلاسم، نوعی روند بیماری است که با تکثیر کنترل نشده سلولی منجرشونده به یک توده یا تومور مشخص می‌شود. تومورهایی را که متاستاز می‌دهند را سرطان می‌نامند.

سه شکل سرطان شامل:

۱. **سارکوم‌ها:** تومورها از بافت مزانشیمی مانند استخوان، عضله، بافت همبند به وجود می‌آیند.
۲. **کارسینوم‌ها:** از بافت اپی‌تلیال مانند سلول‌های مغروش‌کننده روده، برونش یا مجاری غدد پستانی ایجاد می‌شوند.
۳. **بدخیمی‌های خونی و لنفاوی:** مثل لوسمی‌ها و لنفوم‌ها که در سرتاسر مغز استخوان، دستگاه لنفاوی و خون محیطی گسترش می‌یابند. در داخل هر گروه اصلی، تومورها را برحسب مکان، نوع بافت، تظاهر بافت‌شناسی و درجه بدخیمی طبقه‌بندی می‌کنند.

اساس ژنتیکی سرطان

در اکثر سرطان‌ها، جهش‌هایی در یک سلول Somatic رخ می‌دهد و بعداً این سلول تقسیم شده، به سمت سرطان پیش می‌رود. سرطان از طریق تجمع صدمه ژنتیکی به سلول ترمیم‌کننده DNA، ایجاد می‌شود. ژن‌های دخیل در سرطان به دو دسته مجزا تقسیم شده‌اند. انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر تومور. انکوژن‌ها، اکثراً آلل‌های جهش‌یافته طبیعی پروتئین‌ها هستند، می‌تواند



GBS ژنتیک

۲۲۹ است، جابه‌جایی می‌کند. بنابراین مجاورت توالی BCR و ABL، موجب ساخت پروتئین درازتر از ab می‌شود که افزایش فعالیت تیروزین کینازی را نشان می‌دهد.

لنفوم بور کیت: نوعی تومور Bcell ها در فک است. در این جابه‌جایی، پروتئین کوژن Myc به مکانی بعد جایگاه ژن زنجیره سنگین Ig جابه‌جا شده است. این جابه‌جایی‌ها واضحاً اثر مهمی بر ژن Myc دارند که بروز تنظیم نشده، آن را مقدور و موجب رشد کنترل نشده سلولی می‌شود.

لنفوم فولیکولار سلول B بروز بیش از حد یک پروتئین ضد آپوپتوز در دردهای لنفوسیتی، باعث گسترش وسیع جمعیت‌های لنفوسیتی و ایجاد لنفوم می‌شود.

تلومرازها و انکوژن‌ها

تلومراز، نوعی ترانس کریپتاز معکوس مسئول طولی کردن تلومرها در انتهاهای کروموزومی، است. RNA خود را به‌عنوان الگوی برای اضافه شدن DNA تکراری در تلومرها ایجاد می‌کند. در انسان نوعی تکرار ۱ DNA واحدی به‌صورت TTAGGG اضافه می‌کند. بنابراین بعد صدها تقسیم، به‌علت کاهش عملکرد تلومراز، طی تکامل سلولی، انتهاهای کروموزومی صدمه می‌بینند و ممکن است ژن‌های نزدیک تلومر حذف شوند. صدمه DNA، موجب توقف تقسیم سلول‌ها و ورود آنها به G₀ چرخه سلولی از طریق مسیر P₅₃ و Rb₁ می‌شود. پیری سلولی، ناتوانی سلول‌های طبیعی در تقسیم شدن نامحدود در کشت می‌باشد، که ممکن است از تظاهرات از دست رفتن عملکرد تلومراز باشد. از ظهور مجدد فعالیت تلومراز به‌عنوان ابزاری تشخیص برای سرطان در سلول‌های نمونه‌برداری یا آسپیراسیون سوزنی ضایعات مشکوک به سرطان استفاده می‌شود.

ژن‌های سرکوبگر تومور

جهش در ژن‌هایی که باعث از دست رفتن عملکرد هر دو آلل ژن شد و ایجاد بدخیمی می‌کند، بسیار ناهمگن هستند و برخی از آنها سرکوب‌گرهای واقعی هستند. و چون مستقیماً در تنظیم چرخه سلولی یا مهار رشد از طریق تماس سلول به سلول دخالت می‌کنند به ژن‌های سرکوب‌گر از این نوع "ادریان" گفته می‌شود. ژن‌های دیگری به نام ژن‌های مراقب، در ترمیم صدمه DNA و حفظ انسجام ژنوم نقش دارند. فقدان هر دو آلل این ژن‌ها که در ترسیم آسیب یا شکست کروموزومی نقش دارند، به‌طور غیرمستقیم باعث ایجاد سرطان می‌شوند؛ به این ترتیب که امکان تجمع جهش‌های ثانویه دیگر در پروتئین‌ها یا در سایر ژن‌های سرکوب‌کننده تومور ایجاد می‌شوند.

رده سلولی گلیال^۱ و نورترین^۲ عمل می‌کند (همانند ژن دخیل در بیماری هیرشپرونک است). گیرنده‌های تیروزین کیناز، پیام خارجی اتصال لیگاند گیرنده را با پیدایش تغییر حسی مانند دیمری شدن نشان می‌دهند. این تغییر شکل، نوعی فعالیت کیناز درونی را فعال می‌کند که سایر پروتئین‌های سلولی را فسفریله، آیشاری از تغییرات را در تعاملات پروتئین آغاز می‌کند. جهش‌های RET در ME-2A و MEN2B، جهش‌های نقطه‌ای اختصاصی‌اند که گیرنده را فعال می‌کنند و تیروزین‌ها را در غیاب اتصال به لیگاند فسفریله می‌کند.

کارسینوم پاپیلاری ارثی کلیه

۱۵ درصد نوپلاسماهای سلول کلیوی را تشکیل می‌دهد. در برخی خانواده، به‌صورت صفت اتوزوم غالب به‌علت جهش در ژن MET، است، باعث می‌شود گیرنده به‌عنوان نوعی تیروزین کیناز فعال حتی در غیاب لیگاند طبیعی (عامل رشد هیپاتوسیتی) عمل کند.

در اثر جهش ژن RET یا MET، سلول‌های پارافولیکولر تیروئید یا سلول‌های پاپیلاری کلیه عملاً بدخیم نمی‌شوند، پس انکوژن‌ها به‌تنهایی برای ایجاد بیماری کافی نیستند. جهش‌های ژنومی و کروموزومی دیگر، مانند از دست دادن بخشی از کروموزوم 1p در کارسینوم‌های ملولاری تیروئید در MEN2A و تریوزومی ۷ به‌علت مضاعف‌شدگی کروموزوم ۷ حامل انکوژن فعال شده MET در کارسینوم کلیوی در کارسینوم پاپیلاری ارثی کلیه. RET و MET، هر دو در بسیاری از بافت‌های بدن بروز می‌یابند و RET برای تکامل رویانی طبیعی عقده‌های اتوزوم کلیه و MET، برای تکامل طبیعی کبد، عضله و جفت لازم می‌باشد.

فعال شدن انکوژن‌ها به‌واسطه جابه‌جایی کروموزومی

بیش از ۴۰ جابه‌جایی کروموزومی تومورزا توصیف شده که عمدتاً در لوسمی‌ها و لنفوم‌های تک‌گیر و تعداد کمی از سارکوم‌های نادر بافت همبند هستند، مثلاً جابه‌جایی بین کروموزوم ۹ و ۲۲ در لوسمی میلوژن مزمن، جابه‌جایی بین کروموزوم‌های ۸ و ۱۴ در لنفوم بور کیت و جابه‌جایی مربوطه به کروموزوم ۱۸ در لنفوم Bcell. **لوکمی میلوژن مزمن (CML)**، کروموزوم فیلادلفیا، حاصل جابه‌جایی کروموزومی، پروتئین کوژن ABL را که نوعی تیروزین کیناز است، از محل طبیعی‌اش روی کروموزوم ۹q به ژن ناحیه مجموعه نقاط شکست (BCR) که ژنی با عملکرد ناشناخته روی

1. Gdnf
2. Neurturin



فصل ۱۳ | ژنتیک و سرطان

منشأ دوزریبه‌ای سرطان

در سال ۱۹۶۰ نظریه دوزریبه‌ای بودن منشأ سرطان ارائه شد، به این ترتیب که برخی از سرطان‌های ارثی وقتی ایجاد می‌شوند که یک سلول در فرد هتروزیگوت برای یک جهش رده زایا دچار یک جهش سومتری دوم شده و به این ترتیب از حالت هتروزیگوس به هموزیگوس برای جهش از دست رفتن عملکرد تبدیل شده و منجر به ایجاد تومور می‌شود. این نظریه (دوزریبه‌ای) برای توضیح این که گونه سرطان‌هایی مثل رتینوبلاستوم به هر دو شکل ارثی و اسپوراتیک رخ می‌دهد، به کار رفت و این روزه به عنوان یک مدل مهم در بسیاری از سرطان‌های فامیلی شامل FAP، سرطان ارثی پستان نوروفیبروماتوز یک (NF۱)، HNPCC و سندرم لیفرامی به کار می‌رود. هرچند در تمام این اختلالات، توارث اتوزومال غالب یک ژن جهش یافته یک قانون است ولی فقدان عملکرد هر دو نسخه از ژن سرکوب کننده تومور مربوطه برای ایجاد تومور لازم می‌باشد. توضیح این مسئله ظاهراً متناقض (پارادوکسیکال) این است که سلول‌های هتروزیگوت برای یک جهش هنوز هم یک نسخه دارای عملکرد از یک ژن سرکوب کننده تومور دارند که برای فراهم شدن فنوتیپ سلولی طبیعی کافی است؛ با این حال سلولی که یک نسخه آن قبلاً در اثر توارث یک جهش رده زایا تغییر کرده یا از بین رفته است. اگر برحسب تصادف عملکرد نسخه دیگر هم از بین برود، توانایی سرکوب تومور را از دست می‌دهد. این (ضربه دوم)، در اکثر مواقع، یک جهش پیکری می‌باشد.

کرده و باعث تکثیر کنترل نشده می‌شود. ژن RB۱ نمونه یک ژن سرکوب کننده تومور از نوع دربان می‌باشد.

فقدان هتروزیگوتی

مشاهده شده است که در تومورهای افراد مبتلا به رتینوبلاستوم که در بافت‌های نرمال هتروزیگوس هستند فقط یکی از هومولوگ‌های کروموزوم ۱۳ را دارند که نشان‌دهنده یک فقدان هتروزیگوتی (LOH) برای قسمت‌هایی از ۱۳g در ناحیه ژن است. در موارد خانوادگی مارکرهای کروموزوم ۱۳ باقی‌مانده همان‌هایی بودند که از والد مبتلا به ارث رسیده بودند. بنابراین LOH نشان‌دهنده ضربه دوم آللی باقی‌مانده است وقتی LOH دیده نمی‌شود، ضربه دوم معمولاً یک جهش سوماتیک دوم می‌باشد.

سندرم لی - فرامنی

انواع مختلف سرطان در تعدادی از اعضا خانواده که به صورت فنوتیپ متغیر در سن پایین و در طرح اتوزوم غالب به ارث می‌رسد. TP۵۳ نامزدی برای ژن معیوب LFS^۲ در نظر گرفته می‌شود. LFS شکل نهایی از گروه سرطان‌هایی است که تک‌گیر و خانوادگی بروز می‌کنند. P_{۵۳}، نوعی پروتئین متصل‌شونده به DNA است که علاوه بر رونویسی فعال کننده ژن‌های دخیل در توقف تقسیم سلولی، در القا آپوپتوز سلول‌های صدمه‌دیده غیرقابل ترمیم، دخالت دارد. پس با از دست رفتن عملکرد آن، DNA صدمه‌دیده زنده مانده و جهش‌های بالقوه تومورزا را گسترش می‌دهد.

نوروفیبروماتوز نوع I (NF۱)

اتوزوم غالب است و عمدتاً دستگاه عصبی محیطی را درگیر می‌کنند و با تعداد زیاد نوروفیبروم مشخص می‌شود، اگرچه خوش‌خیم‌اند، تعداد کمی، افزایش بروز بدخیمی مانند نوروفیبروسارکوم، آستروسیتوم، سرطان‌های سلول شوان و CML کودکی را نشان می‌دهند. محل ژن NF۱، ابتدا بازو دراز کروموزوم ۱۷ است. ژن جهش یافته NF۱، باعث رشد نامتناسب و پیدایش تومور در سلول‌های طبیعی که نوروفیبروم از آنها مشتق شده است می‌شود. همتایی جهش NF۱ همراه جهش ژن‌های سرکوب گر تومور دیگر، توجیه پیدایش تومور است.

سرطان فامیلی پستان به علت جهش‌هایی در BRCA۱ و BRCA۲ است. سرطان پستان جزء ژنتیکی قوی دارد. احتمال ابتلا یک خانم، در صورت ابتلا یک خانم درجه اول ۳ برابر و در صورت گرفتاری بیش از یک خویشاوند درجه اول تا ۱۰ برابر افزایش می‌یابد. این خانواده‌ها، خصوصیت مشخص سرطان

ژن‌های سرکوب گر تومور در سندرم‌ها سرطان اتوزومی غالب

رتینوبلاستوم^۱ ناشی از جهش ژن سرکوب گر تومور است. نوعی تومور بدخیم نادر شبکه در شیرخواران می‌باشد. کودک آلل جهش یافته را در جایگاه BR۱ از طریق رده زاینده به ارث می‌برد. جهشی پیکری یا تغییر دیگری در سلول منفرد شبکه باعث از دست رفتن عملکرد آلل طبیعی باقی‌مانده و تکامل تومور را آغاز می‌کند. غالب به ارث می‌رسد. شیرخواران دچار رتینوبلاستوم ارثی، افزایش شدید خطر ابتلا به تومورهای مزانشیمی مانند سارکوم استئوتژنیک، فیبروسارکوم و ملانوم در اوایل بزرگسالی نشان می‌دهند. ژن RB، در بسیاری از بافت‌ها علاوه بر شبکه نیز بروز می‌کند، هرچند از دست رفتن آن، پیدایش تومورها را صرفاً در شبکه و در سنین بالاتر عمر، در تعداد کمی از نقاط ثانویه آغاز می‌کند. پروتئین Rb۱، نوعی فسفوپروتئین است که در حالت هیپوفسفریله، فعال است و چرخه سلولی را از G۱ به S مسدود می‌کند. از دست رفتن ژن RB۱ سلول را از یک checkpoint میتوزی مهم محروم

LFS - سندرم لی - فرامنی. 2.

1. BR



GBS ژنتیک

فعالیت کنترل کننده رشد دارد). این جهش های تومورزا با ناپایداری توالی تکراری، بسیاری از جهش هایی را ایجاد می کنند که تبدیل سلول طبیعی به سرطانی متاستاتیک کاملاً بدخیم را مقدر می سازد.

لنفوم ارثی همراه با از دست رفتن بروز ژن های پیش آپوپتوزی سرکوبگر تومور

سندرم لنفوپرولیفراتیو خودایمن (ALPS)، اتوزوم غالب نادر با لنفادنوپاتی شدید و بزرگی طحال خصوصاً در کودکی و پیدایش بدیده های خودایمن مانند ترومبوسیتوپنی با واسطه Ab یا کم خونی همولیتیک مشخص می شود. اگر تظاهرات خود ایمنی دارند، اما افزایش بروز لنفوم های Bcell و هموکلین مشاهده شده. اختلال اصلی ALPS، مکانیسم آپوپتوز لنفوسیت ها با واسطه Fas-لیگاند است. که باعث گسترش شدید لنفوسیت های T نابالغ به نام سلول های منفی مضاعف می شوند (چون هیچ یک از مارک های سطح سلولی هر دو نوع کمکی و سرکوب کننده را ندارند).

سندرم های ناپایداری کروموزومی

شامل چهار سندرم اتوزوم مغلوب شامل: آتاکسی تلانژکتازی، کم خونی فانکونی، سندرم بلوم و گرزودرماییگمتوزوم است، که باعث افزایش خطر بدخیمی لوسمی یا سرطان پوستی در مورد گرزودرماییگمتوزوم می شود. در مورد سه سندرم اول، باید پرتونگاری با احتیاط انجام شود و گرزودرماییگمتوزوم ها باید از نور خورشید اجتناب کنند.

از دست رفتن ژن های سرکوبگر تومور در سرطان های تک گیر

جهش های TP53 در سرطان تک گیر

اگرچه LES ناشی از جهش TP53، سندرم خانوادگی نادر محسوب می شود، جهش پیکری که باعث از دست رفتن عملکرد هر دو آلل TP53 می شود از شایع ترین تغییرات ژنتیکی محسوب می شود. جهش های ژن TP53 یا حذف شدگی قطعه ای از کروموزوم P17 که شامل TP53 است، یا هر دو اینها، غالباً در کارسینوم پستان، تخمدان، مثانه، گردن، رحم، مری، کولورکتل، پوست و ریه، گلیوبلاستوم مغز، سارکوم استئوزئیک و کارسینوم سلول کبدی دیده می شود.

BRCA1 و BRCA2 در سرطان تک گیر پستان و تخمدان

در بعضی موارد، جهش ها ساختمانی اند اما هیچ سابقه خانوادگی مشهور نبود. LOH در تعدادی نواحی کروموزومی (۱۲p، ۱۱p، ۱۳p، ۱۶p، ۱۶p)، احتمال وجود تعداد زیادی ژن مهم برای پیشرفت تومور پستان را مطرح می کند.

فامیلی را دارند. وجود افراد متعدد مبتلا در یک خانواده پایین تر بودن سن تظاهر بیماری و فراوانی بیماری دوطرفه، جهش در دو ژن: BRCA1 مسئول ۱/۲ (روی ۲۱q۱۷) BRCA2 مسئول ۱/۳ (روی ۱۳q۱۲.۳) سرطان پستان خانوادگی اتوزوم غالب است. این دو جهش خطر سرطان تخمدان در بانوان هتروزیگوت را منجر می شود. جهش BRCA2 مسئول ۱۰ تا ۲۰ درصد تمام موارد سرطان پستان در مردها است.

سرطان فامیلی کولون

پولیپوز خانوادگی کولون: سرطان کولورکتال، یکی از شایع ترین اشکال سرطان است. درصد کمی از موارد سرطان کولون، به علت حالت اتوزوم غالبی به نام پولیپوز خانوادگی کولون و زیر نوع آن یعنی سندرم گاردنر است.

در هتروزیگوت های FAP، پولیپ های آدنوماتوز متعدد در طی ۲ دهه اول عمر در کولون ایجاد می شود. تقریباً در تمام موارد، یک یا بیش از یک پولیپ بدخیم می شود. کولکتومی، جلو پیدایش بدخیمی را می گیرد سندرم گاردنر، علاوه بر پولیپ آدنوماتوز در FAP، ناهنجاری های دیگری، مثل استئوم های آرواره و دسموئیدها (برخاسته از ماهیچه دیواره شکم) هستند. با از بین رفتن APC در این سرطان، تجمع بتاکاتنین سیتوپلاسمی آزاد ایجاد می شود که به هسته انتقال یافته و رونویسی ژن های تکثیر سلولی مثل Myc، را فعال می کند (ژن APC، پروتئینی را کد می کند که بتاکاتنین را (به عنوان رابط بین کادرین و اسکلت سلولی و فعال کننده رونویسی) را تنظیم می کند).

سرطان غیرپولیپوزی ارثی کولون (HNPCC)

با توارث اتوزوم غالب در بزرگسالی به وجود می آید ولی در سن نسبتاً جوانی و بدون پولیپ های آدنوماتویی که در FAP دیده می شوند. ناشی از جهش هایی در یکی از پنج ژن مجزا ترمیم DNA و مسئول ترمیم قطعاتی از DNA (A یا T، G یا G) که مختل شده اند. MSH۶، PMSL۲، MLH۱/۲ (PMSL۱، MSH۱، MLH۲، MLH۱)، مسئول ۷۰-۶۰ درصد موارد HNPCC هستند. بارزترین فنوتیپ سلول های فاقد دو آلل ژن های سرکوبگر تومور، افزایش شدید جهش های نقطه ای و ناپایداری قطعات DNA حاوی توالی های ساده تکراری مانند (dA)m یا چندشکلی های اقماری بسیار ریز است. در DNA اقماری بسیار ریز، فنوتیپ مثبت از نظر خطای همانند ساز دیده می شود که لغزش رشته در حالت ساخت روی رشته الگو راحت تر صورت می گیرد. از جهش های تومورزای ثانویه به ناپایداری توالی تکراری، دو تا جدا شده است: ۱) APC ۲) TGFβII (سریں رترئونین کینازی که



فصل ۱۲ | ژنتیک و سرطان

سرطان‌زاهای شیمیایی

مثل توتون، اجزاء رژیم غذایی سرطان‌زاهای صنعتی و فصولات سمی هستند. آن‌های کدکننده آنزیم‌های متابولیزه‌کننده مثل ژن‌های سیتوکروم که مسئول سم‌زدایی مواد شیمیایی خارج‌اند، تعدادی از ژن‌های CYP، چندشکل و زمینه‌ساز تنوع در متابولیسم دارو هستند، آنزیم آریل هیدروکربن هیدروکسیلاز، در متابولیسم هیدروکربن‌های چندحلقه‌ای مثلاً موجود در سیگار دخالت دارد هیدروکربن‌ها را به یک فرم اپوکسید تبدیل می‌کند که راحت‌تر از بدن دفع می‌شود ولی در عین حال کارسینوژن است. افرادی که آل‌های بسیار القاشونده، مخصوصاً در صورت مصرف سیگار ریسک بالاتری از نظر ابتلا به سرطان ریه دارند. دو سیگار به‌تنهایی بروز ژن cyP1A1 (کدکننده AHH) را در افراد با آل بسیار القاشونده القا می‌کند پس افراد هموزیگوت آل مغلوب به احتمال کمتری دچار سرطان ریه می‌شود، احتمالاً به خاطر این که آن‌ها در تبدیل هیدروکربن به کارسینوژن ناکارآمد است. همچنین سیتوکروم P450 که توانایی متابولیزه کردن ترکیب دبریزولین (دارو مسدودکننده آدرنژیک) را دارد که در افزایش استعداد ابتلا به سرطان ریه نقش دارد.

پرسش‌های فصل ۱۳

۱- در ارتباط با ژن‌درمانی، کدام گزینه زیر درست است؟ (پزشکی اسفند ۹۲)

الف) انتقال ژن به شیوه ex vivo، همان انتقال ژن به شیوه in vivo است.

ب) نقص ایمنی مرکب (SCID) از جمله بیماری‌های ژنتیکی کاندید ژن‌درمانی به شمار می‌آید.

ج) سلول پایه رویانی، نقشی در عملیات ژن‌درمانی ندارد.

د) از جمله امتیازات آدنووایروس‌ها به‌عنوان ناقل ژن‌درمانی، وارد شدن آن‌ها به درون کروموزوم میزبان است.

۲- کدام یک از گزینه‌های زیر در مورد نقش توارث در ایجاد سرطان صحیح است؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) حدود ۵٪ از سرطان‌های پستان و روده به‌دلیل ارث بردن یک ژن مستعدکننده به سرطان ایجاد می‌شوند.

ب) حدود ۲۰٪ از سرطان‌های سارکوما به‌دلیل به ارث بردن یک ژن مستعدکننده به سرطان ایجاد می‌شوند.

ج) حدود ۵٪ از سرطان‌های دهانه رحم و ریه به‌دلیل به ارث بردن یک ژن مستعدکننده به سرطان ایجاد می‌شوند.

د) حدود ۵٪ از سرطان‌های لوئمی و لنفوم به‌دلیل به ارث بردن یک ژن مستعدکننده به سرطان ایجاد می‌شوند.

سرطان غیر پولیپوزی ارثی کولون و ژن‌های پولیپوز آدنوماتوزی خانوادگی در سرطان تک‌گیر کولون ژن‌های مسئول در سرطان خانوادگی کولون مانند HNPCC و FAP در سرطان تک‌گیر کولون می‌باشند.

پیشرفت تومور از طریق تکامل دودمانی

تشکیل تومور واضحاً یک روند چندمرحله‌ای شامل توالی تغییرات ژنتیکی در جمعیت سلول‌های توموری در حال تکامل است. ممکن است تغییرات ژنتیکی مختلف هدایت شده توسط نقایص در ترسیم DNA یا حفظ انسجام ژنومی، هنگام جدا شدن زیر رده‌های بدخیم مختلف در طی تکامل و پیشرفت تومور به وجود آیند.

تغییرات سیتوژنتیکی در سرطان

آنوپلوئیدی و آنوزومی^۱

تغییرات سیتوژنتیکی، شاه‌علامت سرطان به‌خصوص در مراحل آخر بدخیمی یا مهاجم‌تر تکامل تومور است که مطرح‌کننده، نقایصی در ژن‌های دخیل در حفظ انسجام و پایداری کروموزومی و تضمین جور شدن صحیح میتوزی است. تعریف سیتوژنتیکی احتمالاً تقویت بروز پروتوانکوژن‌ها را مقدور می‌سازند یا نمایانگر از دست رفتن آل‌های ژن سرکوب‌گر تومور هستند.

تزاید ژنی

نسخه‌های اضافی متعددی از یک قطعه ژنوم در سلول وجود دارند و در بسیاری از سرطان‌ها مانند نوروبلاستوم کارسینوم سلول سنگفرشی سرگردن، سرطان کولورکتال و گلیوبلاستوم‌های مغزی شایع است. قطعات تزاید یافته DNA با CGH شناسایی و دو نوع سیتوژنتیکی ظاهر می‌گردند: خرده‌های مضاعف^۲ و نواحی رنگ‌پذیر همگن^۳. نواحی تزایدیافته حاوی نسخه‌های اضافی از انکوژن‌هایی مانند ژن‌های کدکننده ras و myc، گیرنده عامل رشد اپی‌تلیال هستند که رشد سلولی را تحریک یا مانع آپوپتوز شده یا هر دو عمل را انجام می‌دهند. مثلاً تزاید n-myc در نوروبلاستوم.

سرطان و محیط

عوامل پیکری، جهش‌زایی هستند که موجب جهش‌های پیکری، به نوبه خود، مسئول ایجاد سرطان هستند.

پرتوهای یونیزه‌کننده خطر سرطان را افزایش می‌دهند. پرتوتابی برای افراد با نقص ذاتی ترسیم DNA، خطرناک‌تر است.

1. Aneusomy
2. Double Minutes
3. Homogeneously Staining Regions



GBS ژنتیک

به فعال سازی آنها و افزایش احتمال خطر ابتلا به سرطان می شود.
 ج) هیپرمیتیلایسیون در جزایر CPG ژن های مهار کننده تومور منجر
 به افزایش احتمال خطر ابتلا به سرطان می شود.
 د) هیپرمیتیلایسیون نواحی تکرارشونده از طریق افزایش نوترکیبی
 میتوزی باعث افزایش احتمال خطر ابتلا به سرطان می شود.

۳- در مورد نقش سازوکارهای اپی ژنتیکی در ایجاد سرطان، کدام گزینه صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۹۶)
 الف) هیپرمیتیلایسیون نواحی تکرارشونده از طریق افزایش ناپایداری
 ژنومی منجر به افزایش احتمال خطر ابتلا به سرطان می شود.
 ب) هیپرمیتیلایسیون در جزایر CPG ژن های پروتوانکوژن منجر

پاسخ نامه فصل ۱۳

الف	ب	ج	د	۱	الف	ب	ج	د	۲	الف	ب	ج	د	۳
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

جنبه‌های ژنتیکی تکامل

مرحله اولیه تکامل

لقاح تاگاسترولاسیون از شناخته‌شده‌ترین جنبه‌های تکامل انسان است. اولین سلول‌های تمایز یافته آنهایی هستند که بافت‌های خارج رویانی لازم برای لانه‌گزینی و تشکیل جفت را ایجاد می‌کنند. رویان قطعی از گروه کوچکی از سلول‌ها در داخل بلاستوسیست به وجود می‌آید، این ناحیه در ابتدا توده سلولی درونی (ICM) و بعداً اکتودرم بدوی یا اپی‌بلاست نامیده می‌شود. اولین بافت‌های تشکیل شده به وسیله رویان قطعی، سلول‌های زاینده می‌باشد که بعداً اووسیت‌ها یا اسپرماتوسیت‌ها را ایجاد می‌کنند در تکامل تنظیمی، توانایی جبران مناطقی که آسیب‌دیده یا برداشته شده‌اند وجود دارد. مثلاً برخورد با تراژوژن‌های بالقوه در ۲ هفته اول بعد لقاح، احتمال بسیار کمی برای ایجاد نقایص مادرزادی دارد. در تکامل موزاییک (در مقابل تکامل تنظیمی است)، سرنوشت یک سلول خاص، به‌طور مستقل از محیط آن ویژگی پیدا می‌کند در این مورد، با برداشتن یا تخریب بخش‌هایی از بافت در حال تکامل، آنچه باقی می‌ماند به تکامل خود ادامه می‌دهد. عموماً در اعضا در حال تکامل برای مرحله کوتاهی قبل تمایز آشکار رخ می‌دهد. تکامل موزاییک یا فقدان تکامل تنظیمی، زمینه‌ساز آثار مضر عوامل تراژوژنی با ایجاد سلول‌های مستعد به مرگ است، مانند از دست رفتن سلول‌ها در عدسی چشم جنین در طی برخورد با ویروس سرخچه که موجب کاتاراکت مادرزادی و میکروفتالمی می‌شود.

ناهنجاری‌های تکاملی انسان می‌تواند به علت ترکیبی از عوامل ژنتیکی و محیطی و یا هر دو باشد، بنابراین از الگو توارث بیماری‌های چندعاملی پیروی می‌کند.

نقش ژن‌ها در تکامل

اهمیت جانداران مدل برای ژنتیک تکاملی انسان

در غربالگری جهش‌زایی، تعدادی حیوان را در معرض یک جهش‌زا قرار می‌دهیم، سپس آنها را پرورش داده، نسل بعد حیوانات را از نظر وجود اختلالات تکامل رویانی بررسی می‌کنیم. نقشه‌برداری ژنتیکی حیواناتی که تکامل غیرطبیعی داشتند، اجازه شناسایی و جداسازی ژن‌های متعدد لازم برای رویان‌سازی را ایجاد کرد. در صورت نقص و جهش ژن‌های کنترلی تکامل، اختلالات به نام نقایص بدو تولد ایجاد می‌شود. ژن PAX6، نوعی تنظیم‌کننده حفاظت شده در تکامل چشم است. لذا به‌طور طبیعی برنامه‌های تکامل چشم را در فنجان بینایی و پلاکود عدسی آغاز و تنظیم می‌کند و ارتباط کلیدی بین رویان‌شناسی تجربی و ژنتیک محسوس می‌شود. به‌طوری‌که جهش‌های DAX6 از دست دهنده عملکرد، چندین اختلال چشمی دارند، از جمله Aniridia، افراد هموزیگوت نادر فاقد کامل ساختمان‌های چشمی است.

فقدان عنبیه ۱.



GBS ژنتیک

گاسترولاسیون و اختلالات تکاملی

پس از گاسترولاسیون (ایجاد سه لایه زاینده از اپی بلاست)، جوانه‌های چندین عضو و دستگاه اصلی آشکار می‌شوند، از جمله قلب، مغز و نخاع، دستگاه اسکلتی و دستگاه گوارش گاسترولاسیون، نه تنها نقطه آغازگر عضوسازی است بلکه شروع دورهای است که تکامل تنظیمی دیگر عملی نیست. پس دوره عضوسازی، بیشترین احتمال بروز نقایص تکاملی را دارد.

سلول‌های مختلف در یک رویان، گروه‌های مختلف ژن‌ها را در زمان‌های متفاوت بروز می‌دهند. تفاوت‌های بین نورون، کراتینوسیت و استیوبلاست، به میزان زیادی ناشی از بروز افتراقی تعداد کمی از ژن‌های حاکم است، اکثریت ژن‌های مشترک بروز یافته در یک سلول، به‌طور گسترده در انواع سلولی دیگر نیز بروز پیدا می‌کنند و برای اعمال متابولیسمی پایه مثل ساخت اسید نوکلئیک و پروتئین، محل و کاربرد مواد مغزی و ساخت اسکلت سلولی و اندامک‌ها لازم است (ژن‌های خدمتکار). آنهایی که خصوصیات منحصر به فرد انواع مختلف سلول را تعیین می‌کنند، ژن‌های تخصصی نام دارد.

تعامل فعالیت عوامل نسخه‌برداری عمومی و اختصاصی باعث شروع سنتز می‌شود. مکانیزم بیوشیمیایی این امر و اهمیت تنظیم نسخه‌برداری برای تکامل، توسط همبستگی ژنوتیپ- فنوتیپ برای یک مولکول به نام یا پروتئین متصل به بیشتر مشخص می‌شود. یک پول مولکولی یا فعال‌کننده بین انواع مختلف فاکتورهای نسخه‌برداری اختصاصی است. سندرم ایشتاین، تابی، در اثر جهش‌های از دست دادن عملکرد CBP ایجاد می‌شود. بعد فعال شدن، حفظ فنوتیپ تمایز یافته، معمولاً در همه تقسیمات سلولی بعدی پایدار است و به این طریق، رده سلولی تثبیت می‌شود. مثلاً فیبروبلاست‌های پوستی و کراتینوسیت‌های یک فرد، به ترتیب سطح بالا کلاژن و کراتین را بروز می‌دهند، اما توالی‌های ژنومی یکسان دارند.

سلول‌های بنیادی و بازسازی

برای برخی انواع سلولی مثل نورون‌ها و RBC و پلاکت‌ها، اکتساب نوعی فنوتیپ طبیعی، با از دست رفتن قدرت تکثیر همراه است و جایگزینی آنها وابسته به سلول‌های بنیادی است. سلول‌های بنیادی، سلول‌های تمایز نیافته قادر به تکثیر وسیع و نوسازی خود هستند. گفته می‌شود چندقوه‌اند، یعنی بعد تقسیم‌های بعدی، انواع مختلف و متعدد سلول را ایجاد می‌کنند. پایه‌ای برای استفاده از پیوند مغز استخوان برای درمان کم‌خونی آپلاستیک، لوسمی، لنفوم است. برخلاف RBC و پلاکت، برخی سلول تمایز یافته مثل نورون‌ها یا سلول‌های ترشحی درون ریز که قادر به تکثیر نیستند، بدون جایگزین شدن، چندین دهه زندگی می‌کنند.

طرح‌های بروز ژنی سلول‌های بسیار تمایز یافته (ملانوسیت، کراتینوسیت و فیبروبلاست) بعد ایجاد دستگاه‌های اصلی، ایجاد می‌شود. سرنوشت سلول در طی تکامل، به شیوه سلسله مراتبی که وابسته به رده سلولی است، کسب می‌شود.

نورواکتودرم: مغز - غده هیپوفیزی خلفی - ستیغ عصبی - فنجان بینایی

ستیغ عصبی: ملانوسیت - مدولا آدرنال - دستگاه عصبی اتوزوم - بافت همبند سر و صورت

سندرم واردنبرگ در برخی موارد از جهش ژن مرتبط با PAX6 به نام PAX3 ایجاد می‌شود.

PAX3، در ستیغ عصبی در حال تکامل، جز در ماتومیوتومی سومیت‌ها که سلول‌هایی مشتق از مزودرم هستند و ماهیچه اسکلتی و درم را ایجاد می‌کنند، بروز می‌یابد. سندرم واردنبرگ حاصل جهش از دست دهنده عملکرد PAX3 به‌طور هتروزایگوت است که با کمبود مشتقات ستیغ عصبی منجر به سفیدی موی جلوی سر، رنگ‌پریدگی، اغلب عدم تقارن رنگ چشم‌ها و ناشنوایی حسی - عصبی می‌شود و گاهی نقایص در اندام‌های فوقانی و صورت دیده می‌شود (در نوع II, III). سندرم واردنبرگ II، محدود به مشتقات سلول‌های رنگدانه‌ای، به‌علت جهش‌هایی در ژن متفاوتی به نام MITF است (MITF)، عامل کد عامل رونویسی است که به ژن‌های هدف برای تکامل سلول‌های رنگدانه‌ای متصل می‌شود).

مهاجرت و آمیختگی سلول در طی تکامل

می‌تواند ایجاد طرحی موزاییک و مرکب از لکه‌ها یا دودمان‌های سلولی که از یک پیش‌ساز مشترک آمده‌اند، کند. مثلاً در خانم‌های هتروزایگوت برای جهش‌های وابسته به X با تغییرات ظاهر سلول، مانند آلپینیسیم چشمی وابسته به X یابی اختیاری رنگدانه، مشهود است.

شکل‌سازی دوروش برای تأثیر جهش‌ها بر روند شکل‌سازی: (۱) غیرخودمختار سلولی، تغییرات ناشی از عوامل خارجی، (۲) خودمختار سلولی، روندهای تحت کنترل تغییرات درونی که در بروز ژن اثر دارند، هستند. نمونه خودمختار سلولی آنوفتالمی ناشی از PAX6، نمونه غیرخودمختار سلولی، مرد نمایی حاصله در دستگاه تناسلی خارجی مؤنث، است.

ترکیبات منحصر به فرد بروز ژن HOX در گروه‌های کوچک سلول‌هایی که نواحی خاصی از رویان را می‌سازند، به انتخاب سرفنوتیپ تکاملی آن نواحی کمک می‌کند. در انسان (و موش)، نوعی جهش نامعمول HOXD13 موجب سین پلی‌داکتیلی می‌شود و حالت نیمه‌غالب است و افراد هتروزایگوت، پره‌های



می‌دهد که خودمختار سلولی نیست. پیام‌های خارج سلولی با برد کوتاه با پاراکرین کلید خاموش / روشن را کنترل می‌کنند. بنابراین یک سلول یا گروهی از سلول‌هایی که عامل شکل‌ساز را ترشح می‌کنند، بسته به مکان آنها در طول شیب شکل‌سازی، می‌توانند چندین نوع برنامه تکاملی را در سلول‌های اطراف خود آغاز نمایند.

بین‌انگشتی و انگشتان اضافی در دست و پا نشان می‌دهند. جهش گفته شده با ایجاد پلی‌آلانی، منجر به سین‌پلی‌داکتیلی می‌شود. پروتئین‌های HOX و سایر عوامل رونویسی، با شیوه خودمختار سلولی و با بروز سلول‌هایی فورا، بر تکامل تأثیر می‌گذارند. پروتئین مترشحه از یک سلول، طرح بروز ژن در سلول‌های مجاور را تغییر



۱۵

تشخیص قبل از تولد

خونی یا بافتی برای مطالعات DNA یا پروتئین در دسترس نیست سونوگرافی تشخیص مناسب می‌باشد مثلاً در خانم بارداری در هفته ۱۶، که بارداری قلبی آن به علت استوژنز ناقص II مرده متولد شده بود. همچنین سونوگرافی قبل تولد برای اختلالات چندعاملی مناسب است، مثلاً مالفورماسیون‌های لوله عصبی امکان تعیین جنس توسط سونوگرافی، تشخیص قبل از تولد اختلالات وابسته به X را مقدور می‌سازد.

فناوری‌های نوظهور برای تشخیص قبل از تولد

تشخیص ژنتیکی قبل از لانه‌گزینی
کاربرد فنون سیتوژنتیکی در طی IVF برای انتخاب رویان‌های فاقد بیماری ژنتیکی خاص جهت انتقال به داخل رحم است.

سلول‌های جنینی در خون مادر
دریافتند که جداسازی سلول‌های جنینی از خون مادر، روشی غیرتهاجمی برای تشخیص قبل تولد بعضی اختلالات تک‌ژنی و بررسی کروموزومی و تعیین جنسیت است. مثلاً در بسیاری از آنوپلوئیدی خصوصاً تریزومی ۲۱، تعداد زیادی سلول جنینی در جریان خون مادر وجود دارد.

مطالعات آزمایشگاهی
سیتوژنتیک در تشخیص قبل از تولد: آمینوسنتز یا VCS می‌تواند سلول‌های جنینی را برای تعیین کاریوتیپ و بررسی بیوشیمیایی.

آنالیز کروموزومی بعد از سونوگرافی

ممکن است کاریوتیپ سلول‌های مایع آمیوتیک، سلول‌های پرزکوریونی یا سلول‌های خون جنینی به‌دست آمده از کوردیوسنتز، بعد شناسایی برخی نقایص مادرزادی با اختلالات کروموزومی یا سونوگرافی لازم باشد. کاریوتیپ‌هایی که بیشتر در جنین‌های تشخیص داده شده از روی یافته‌های غیرطبیعی سونوگرافی دیده می‌شوند، تریزومی‌های اتوزومی شایع، سندرم ترنر و اختلالات ساختمانی نامتعادل است.

مشکلات مربوط به بررسی کروموزومی قبل از تولد

متخصصان ژنتیک سلولی، سه سطح موزائیسیم (وجود و یا بیش از دو رده سلولی در یک فرد یا نمونه بافتی) را در کشت‌های سلولی VCS یا مایع آمیوتیک افتراق می‌دهند:

۱. **موزائیسیم حقیقی:** قابل شناسایی در کولونی‌های متعدد از چندین کشت اولیه مختلف است. احتمال زیاد وجودش در جنین است.
۲. **موزائیسیم کاذب:** سلول نامعمول منفرد که قابل صرف‌نظر است.
۳. **موزائیسیم در بر گیرنده چندین سلول یا کولونی‌های فقط در یک کشت اولیه منفرد، با تفسیر دشوار است.** عموماً تصور می‌شود. نمایانگر موزائیسیم کاذب ایجاد شده است. در برخی موارد که آزمایش DNA امکان‌پذیر است اما نمونه



فصل ۱۵ | تشخیص قبل از تولد

نقص لوله عصبی باز، احتمالاً بیشتر از حد طبیعی است. اندازه گیری MSAFP همراه سونوگرافی، برای تشخیص NTDs در بسیاری از مراکز ارجح است. مصرف مکمل اسید فولیک حوالی زمان بارداری شدن بروز NTDs و سایر نقایص مادرزادی را کاهش می دهد. آمینوتیک حاوی سلول هایی از منشأ جنینی اند. قبل از آمینوستز، از سونوگرافی برای تأیید قابلیت حیات جنین، سن بارداری تعداد جنین ها، طبیعی بودن ساختمان ها و محل بهینه وارد کردن سوزن با تعیین مکان جنین و جفت استفاده می شود. آمینوستز سربایی و عموماً در هفته ۱۵ تا ۱۶ بعد اولین روز آخرین دوره قاعدگی انجام می شود. علاوه بر بررسی کروموزوم های جنینی می توان با اندازه گیری AFP^۲ برای شناسایی NTDs استفاده کرد. با سنجش AFP همراه با اسکن یا سونوگرافی در هفته های ۱۸ تا ۱۹ بارداری، حدود ۹۹ درصد جنین های دچار فقرات دوشاخه باز و همه جنین های مبتلا به آنانسفالی قابل تشخیص اند. عواملی که بالقوه موجب غلظت زیاد AFP در مایع آمینوتیک می شود، شامل: (۱) تخمین کمتر از حد واقعی سن بارداری (در ۱۴-۱۲ هفته بارداری افزایش حداکثر دارد) (۲) آلودگی به خون جنین (۳) مرگ جنین (۴) بارداری دوقلو (۵) اختلالات جنینی (امفالوسل و نوعی نفروز مادرزادی) (۶) تنوعات توجیه نشده دیگر در غلظت طبیعی AFP مایع آمینوتیک. تنها ناهنجاری مادرزادی که با انجام آمینوستز زود هنگام بروز آن افزایش می یابد، تاسیپس اکینوواروس است. توجه شود که تجویز گلوبولین ایمن Rh برای مادران Rh منفی بعد هر گونه اقدام تهاجمی (آمینوستز، CVS، کوردوستز) معمول است.

نمونه برداری پرزهای کوریونی

از پرزهای تایشه از کوریون فروندوزوم می باشد که تشکیل شده است از محور مزانشیمی ترومبولیتیک یا توزیع نامساوی حجم خون یا هر دو وجود دارد. دوقلوهای تک آمینونی، در معرض خطر مادرزادی ناشی از دفرماسیون یا تقسیم نامساوی سلول ها در طی گاسترولاسیون هستند.

سلول های بنیادی رویانی، سلول های مشتق شده، از این روشی که تحت شرایط مناسب توده سلولی داخلی را خارج کرد و در حالت یوپلوئید نامتمایزی در کشت حفظ نمود، است.

تشخیص قبل از تولد

کاربردهای تشخیص قبل از تولد

کاربرد اصلی، سن بالای مادر است. بیماری اصلی که خانم های باردار در سن بالا در معرض آن هستند سندرم داون می باشد. از تشخیص قبل تولد نمی توان برای رد کردن تمام اختلالات جنینی

غربالگری سرم مادر (سه تایی): MSS، سه شاخص خونی را اندازه می گیرد. در هفته ۱۵-۲۰ بارداری برای اکثر خانم های باردار، برای شناسایی افراد در معرض افزایش خطر سندرم داون، تریزومی ۱۸ و MTD انجام می شود. سه جزء سرمی اندازه گیری شده شامل: AFP، استریول غیر کونژوگه و گنادوتروپین کورینی انسانی مثلاً در جنین با سندرم داون سطح AFP و uE3 در سرم کاهش یافته و سطح HCG بیشتر از حد طبیعی است. در خطر تریزومی ۱۸، سطح هر سه افزایش چشم گیر دارند (MSS)، ابزار تشخیصی نیست بلکه صرفاً یک آزمایش غربالگری است.

سونوگرافی برای تعیین دقیق سن جنین، بارداری های چندقلو و قابلیت حیات جنین می باشد. حتی در سه ماهه دوم برای شناسایی جنس جنین استفاده می کنند. در سه ماهه اول، چندین نوع اصلی ناهنجاری ها مثل آنانسفالی و هیگروم کیستی قابل شناسایی اند. مدرکی برای مضر بودن آن برای جنین یا مادر ارائه نشده است. اندازه گیری NT^۱ در سونوگرافی برای ارزیابی خطر آنوپلوئیدی جنینی می باشد. علاوه بر آنوپلوئید کروموزومی، افزایش NT می تواند نشان دهنده وجود نوعی نقص قلبی زمینه ای یا سندرم ژنتیکی باشد. سونوگرافی جزئی ممکن است گاهی تنها شیوه مقدر تشخیص قبل تولد جنین در معرض خطر نوعی اختلال تک زنی یا ضایعه ژنتیکی ناشناخته باشد. مثل سندرم ملک - گرابر که صرفاً در حال حاضر با سونوگرافی قابل تشخیص اند.

استیوتروفوبلاست و لایه خارجی سین سی شیوتروفوبلاست. در CVS از ناحیه پرزدار کوریون از طریق گردن رحم یا شکم و بین هفته های ۱۲-۱۰ بارداری، نمونه برداری می کنند. و مزیت آن بر آمینوستز این است که در CVS نتایج در مراحل اولیه بارداری آماده می شوند (در صورت انتخاب، ختم بارداری در سه ماهه اول مقدور می باشد). همانند آمینوستز قبل CVS، نمونه برداری صورت می گیرد.

کوردوستز روشی برای به دست آوردن مستقیم نمونه خون جنینی از بند ناف با هدایت سونوگرافی است. در مواردی به کار می رود که کشت سلول های مایع آمینوتیک ناموفق بوده یا نتایج مبهم به دست داده است یا وقتی تشخیص DNA برای اختلالی که با آزمایش های بیوشیمیایی سلول های پلاسما یا خون جنین قابل شناسایی می باشد، امکان پذیر نیست.

معمولاً در هفته های ۱۹ تا ۲۱ بارداری انجام می شود.

آزمایش های غیرتهاجمی غربالگری سرم مادر

برای سنجش AFP در هفته ۱۶

غلظت AFP در سرم مادر و نیز مایع آمینوتیک در جنین با

۱-AFP - الفافتاپروتئین ۲.

Nuchal translucency - شفافیت گردنی ۱.



بدشکلی‌ها سندرم‌های مالفورماسیون با طرح‌های قابل تشخیص و به‌علت منفرد هستند. افراد مبتلا به یک سندرم، به ندرت مجموعه نقایص مادرزادی یکسان دارند و صرفاً در زمینه شخصی بسیاری از افراد مبتلاست که این طرح‌ها را آشکار می‌کند. مثلاً سندرم کورنلیادلائز با علت ناشناخته، با عقب‌ماندگی رشدی و ذهنی، پرمویی، نهان‌بیضگی، نقایص اندام فوقانی و فرورفتگی پل بینی، خم شدن سوراخ‌های بینی به جلو، لب فوقانی نازک با چرخش زوایا دهان به پایین مشخص می‌شود.

توالی یا همراهی به بعضی نقایص مادرزادی، با مکانیسم پاتوفیزیولوژیک مشترک که ممکن است به سبب بیش از یک علت باشد، می‌گویند. مثل توالی را بین همراه با کام‌شکری لا شکل و آرواره تحتانی کوچک. سندرم التیکر با حالت غیرطبیعی زمینه‌ای کلاژن نوع II، مالفورماسیون، اختلالات درونی در تکامل هستند، که با دفرماسیون می‌توان افتراق داد. دفرماسیون‌ها، به‌ویژه به‌علت ارتباط نزدیک پرزهای کوریونی و بافت مادر، آلودگی به سلول‌های مادری، در کشت سلولی VCS شایع‌تر از کشت مایع آمینوتیک است. گاهی موزائیسیم محدود به جفت داریم یعنی موزائیسیم در جفت وجود دارد، اما جنین ندارد. وقتی تخم تریوزومیک باشد رده سلولی طبیعی ایجادشده بر اثر از دست رفتن کروموزوم اضافی در یک سلول اجدادی سیتوتروفوبلاست می‌تواند احتمال بقای داخل رحمی یک جنین تریوزومیک را بهبود ببخشد.

بیش از ۱۰۰ اختلال متابولیسمی با کشت بافت پرزهای کوریونی یا سلول‌های مایع آمینوتیک بعد تولد، قابل تشخیص‌اند. ضمناً تشخیص قبل تولد از روی بررسی DNA ممکن است پیش‌بینی‌کننده تظاهر بالینی دقیق در یک بارداری گرفتار نباشد. مثلاً در نوروفیبروماتوز نوع I، جهش خاص ایجاد تظاهر بالینی شدید در یک عضو خانواده و تظاهراتی خفیف در عضو دیگر بیانجامد.

فنون مورد استفاده در تشخیص پیش از تولد:

- (الف) آمینوستنز ← هفته ۱۶ بارداری ← ۱-۵٪ درصد خطر سقط
- (ب) نمونه‌گیری از پرز کوریونی (CVS) ← هفته ۱۲-۱۱ بارداری ← ۲-۱٪ درصد خطر سقط
- (ج) اولتراسونوگرافی ← غیرتهاجمی ← تشخیص پلی‌داکتیلی - شکاف کام - نقایص لوله عصبی
- (د) فتوسکوپی ← مشاهده جنین با آندوسکوپ ← ۵-۳٪ درصد خطر سقط
- (و) کوردوستنز ← گرفتن نمونه خون از عروق بند ناف ← دو کاربرد (۱) تأیید Rh مثبت یا منفی، (۲) تأیید موزائیسیم مشاهده شده در روش CVS و آمینوستنز
- (ز) رادیوگرافی ← پس از هفته دهم ← مشاهده اسکلت جنین غربالگری پیش از تولد

استفاده کرد. برای مادران باردار بالای ۳۵ سال، مجوز آمینوستنز نمونه‌برداری‌های پرزهای کوریونی وجود دارد و برای مادران باردار زیر ۳۵ سال می‌توان از غربالگری سرم مادر همراه سونوگرافی برای غربالگری جنین‌های سندرم داون، استفاده کرد. آمینوستنز یا CVS از شیوه‌های تشخیص قبل از تولد، نوع تهاجمی اند ولی ترکیبی از MMS و سونوگرافی و غربالگری سه‌تایی از نوع غیرتهاجمی‌اند.

آزمایش‌های تهاجمی

آمینوستنز: خارج کردن نمونه‌ای از مایع آمینوتیک از شکم به‌وسیله سرنگ است.

سه ماهه دوم تکامل، شایع‌اند. مثلاً آرتروگریزوها^۱ در ترکیب با دفرماسیون جمجمه به‌علت چندقلویی یا نشت طول کشیده مایع آمینوتیک همراه می‌باشد. اکثر دفرماسیون‌های مشهود در بدو تولد، خودبه‌خود بهبود می‌یابند یا با ابزارهای ثابت‌کننده خارجی درمان می‌شوند. **گسیختگی**، نوع دشوارتر نقص مادرزادی است که بافت طبیعی در آن تخریب می‌شود. مثلاً پاره شدن نسبی یک کیسه آمینوتیک که می‌تواند موجب اختلال یا فشردگی اندام‌های در حال تکامل یا گاهی ناحیه دهانی - صورتی توسط قطعاتی از پرده آمینوتیک شود.

تراتولوژی: تراتوژن‌ها (داروها، سموم محیطی، عفونت‌ها) تأثیرات مهم بر سلامت عمومی دارند. مثل تالیدومید که باعث بروز زیاد نقص کوتاهی در اندام در جنین‌های بین هفته ۴ و ۸ بارداری می‌شود و با صدمه زدن به بافت موجود در مرکز تکثیر با ناحیه پیشرفت جوانه اندامی اثر می‌کند. وجه افتراق نقایص مادرزادی تراتوژن‌ها و جهش‌زها این است که جهش‌زها از طریق ایجاد تغییرات قابل توارث در ماده ژنتیکی صدمه می‌زنند، درحالی‌که تراتوژن‌ها به‌طور مستقیم روی بافت رویانی در حال تکامل اثر می‌کنند. عامل جهش‌زا، موجب افزایش خطر نقایص مادرزادی در سرتاسر عمر فرد بر خورد یافته می‌شود، درحالی‌که تراتوژن، خطر نقایص مادرزادی را در همان بارداری افزایش می‌دهد. در دوقلوهای تک کوریونی (دوقلوهای با جفت مشترک) گردش خونی جفت مشترک بوده و خطر اختلالات ناشی از وقایع هولوپروزنسفالی، با جهش در SHM و غیرفعال کردن آن ایجاد شده و موجب عدم تکامل بخش میانی صورت یا مغز پیشین می‌شود که باعث لب‌شکری و کام‌شکری، هیپوتلوریسم و فقدان ساختمان‌های مغز پیشین می‌شود. در این بیماری شکل دهنده‌های تکاملی دخیل‌اند، مثل ادغام بالشتک‌های اندوکاردی و شاخه شاخه شدن لوله‌های اپی‌لیال در طی تکامل اعضای (ریه و کلیه‌ها).

۱. Arthrogryposes: جمع‌شدگی اندام‌های تحتانی



فصل ۱۵ | تشخیص قبل از تولد

برآورد خطر وقتی ژنوتیپ‌های دیگر امکان‌پذیر باشد. حالتی است که در آن ژنوتیپ افراد مربوطه در خانواده قطعاً مشخص نیست. آنالیز Bayesian، روشی برای استفاده از اطلاعات فنوتیپی در یک شجره‌نامه برای ارزیابی احتمال نسبی دو یا بیش از دو حالت ممکن جایگزین است؛ برای مثال، این که آیا فردی حامل یک آلل جهش‌یافته خاص هست یا نیست.

شجره‌های وابسته به X در شکل مقابل مادر ۱ - II، حامل اجباری هموفیلی A است، چون پدرش مبتلا می‌باشد. احتمال انتقال ژن هموفیلی از این خانم ۱/۲ است. احتمال حامل بودن III-۵ ← (احتمال انتقال ژن) × ۱/۲ (احتمال حامل بودن خانم) × ۱/۲ (احتمال داشتن دختر) = ۱/۸ است. و احتمال این که فرزندی مبتلا داشته باشند در صورتی که III-۵ تنها فرزندشان باشد، معادل ۱/۴ = (احتمال به ارث بردن آلل جهش‌یافته از مادر) × ۱/۲ (احتمال حامل بودن مادرش) ۱/۲

(شکل A)

I ۰-۲

II ۰-۲

III ۰۱ ۰۲ ۰۳ ۰۴ ۰۵

البته داشتن چهار پسر غیرمبتلا چندان بی‌ربط نیست، به‌طوری که در این حالت باید احتمال را به حامل نبوده III بدسیم. احتمال مشترک حاصلضرب احتمال اولیه و احتمال شرطی است. احتمال پیشین، مقایسه یک احتمال مشترک در برابر دیگری است. احتمال قبلی، احتمال مندلی آن است. احتمال شرطی با قبول دو حالت فرضی که مادر حامل باشد و حامل نباشد، به‌دست می‌آید در مقابل (B):

احتمال مشترک = احتمال شرطی × احتمال قبلی

$$1/2 \times 1/16 = 1/32$$

احتمال این که هر چهار پسر غیرمبتلا باشد (در حالتی که II۲ حامل است × حالتی که حامل نباشد) $1 \times 1/16$

I ۰-۲

II ۰۱ ۰۲ ۰۳ ۰۴

۰-۳

III ۰۱ ۰۲ ۰۳ ۰۴ ۰۵

با فرض طبیعی بودن هر چهار پسر او، ۱/۳۲ احتمال دارد که او حامل باشد و به احتمال ۱/۲ این خانم حامل نیست، احتمال پیشین معادل

$1/17 = (1/2 + 1/32) / 1/32$ و احتمال نهایی که او حامل نباشد، ۱۶/۱۷ است. سرانجام این که احتمال حامل بودن فرد مشاهده‌کننده، نصف احتمال مادرش یعنی $1/34 = 1/2 \times 1/17$ تقریباً ۳ درصد است. بنابراین کاربرد نظریه Bayes برای تغییر دادن

۱. غربالگری سرم مادر ← خون مادر ← در هفته ۱۶ بارداری ← تشخیص نقایص لوله عصبی و نشانگان داون
۲. اولتراسونوگرافی ← بهتر از غربالگری سرم مادر ← برای تشخیص NTD
- در نقایص لوله عصبی ← AFP در سرم مادر افزایش می‌یابد ← یعنی NTD باز است.
- AFP و استریون غیر هم‌نوع شده (\downarrow hCG، \uparrow AFP) ← آزمون سه‌گانه‌ای از تشخیص سندرم داون را می‌دهد. AFP و μ E۳ و \downarrow hCG ← آزمون سه‌گانه‌ای که تشخیص تریزومی ۱۸ را می‌دهد.
- در آزمون چهارگانه اینهمین A هم اضافه می‌شود که نشانگان داون مقدارش زیاد می‌شود.

مشاوره ژنتیکی و ارزیابی خطر

یکی از اهداف اصلی مشاوره ژنتیکی، تعیین خطر برای بیماری قابل توارث در فرزندان آنها و یادگیری راه‌هایی برای پیشگیری از عود اختلال ژنتیکی خاص است. سایر اقدامات برای اداره عود اختلال عبارتند از: (۱) آزمایش‌های ژنتیکی مثل تعیین کاریوتیپ، آنالیز بیوشیمیایی یا بررسی DNA. (۲) روش‌های پیشگیری بارداری یا سترون‌سازی برای والدین که تصمیم به بچه‌دار شدن نیستند یا اصلاً بچه‌دار نمی‌شوند. (۳) پذیرش کودک که راه امکان‌پذیر برای والدینی است که یک یا بیش از یک فرزند می‌خواهند. (۴) انزال مصنوعی ممکن است مناسب باشد، چنانچه پدر ژنی برای یک نقص اتوزومی غالب یا وابسته به X باشد، بارورسازی آزمایشگاهی با یک تخمک اهدایی ممکن است مناسب باشد. (۵) بررسی DNA رویان‌ها قبل از لانه‌گزینی با استفاده از PCR یک سلول منفرد به‌دست آمده از IVF.

تعیین خطر عمود: بر پایه آگاهی از ماهیت ژنتیکی اختلال مورد نظر و شجره خانواده خاص مورد مشاوره استوار است. در توارث تک‌ژنی اختلالی، خطر عود برای اعضا خانواده را از روی اصول پایه مندلی تعیین می‌کنند و در صورت کاهش نفوذ یا تنوع بروز یا جهش جدید، محاسبات خطر، چندان واضح نیست. در این شرایط گاهی برآورد خطر را از طریق آنالیز بایزین که اطلاعات مربوط به خانواده را که سبب افزایش یا کاهش خطر مندلی قبلی را مدنظر قرار می‌دهد، محاسبه می‌کنند.

برآورد خطر وقتی ژنوتیپ‌ها مشخص باشد، ساده‌ترین برآورد خطر است. اگر هر دو عضو زوج حامل هتروزیگوت نوعی اختلال اتوزوم مغلوب باشد، احتمال فرزند مبتلا در هر دفعه بارداری، ۱/۴ است. حتی وقتی تمام ژنوتیپ‌های مربوطه کاملاً شناخته نشده باشند، احتمال حامل بودن را می‌توان از هاردی-واینبرگ تخمین زد.



GBS ژنتیک

در دسترس و برای نشانگرها هتروزیگوت باشند (ج) فاز پیوستگی مشخص باشد یا بتوان به‌طور معقولی آن را استنباط کرد. (۴) هیچ نوتر کیبی بین نشانگرهای مورد پیگیری و ژن بیماری رخ نداده است.

کشف مستقیم جهش‌ها

آنالیز حذف‌شدگی در DND: در ۶۰ درصد DND ها، حذف‌شدگی در داخل ژن وجود دارد، می‌توان با بررسی لکه‌گذاری ساترن به کمک مجموعه کاوشگرهای DNA یا واکنش‌های زنجیره‌ای پلیمرز طراحی شده برای تکثیر بخش‌هایی از ژن که بیشتر از بقیه بخش‌ها در بیماران حذف می‌شوند، این حذف‌شدگی‌ها را شناسایی کرد. روش دیگر شناسایی، زمانی است که کاوشگر، یک قطعه محدود تشکیل شده توسط پیوستگاه دو قطعه DNA در یک ظرف حذف‌شدگی را شناسایی می‌کند.

شناسایی جهش‌ها در فیبروز کیستیک (CF): اکثر جهش‌ها در CF، جهش‌های تک‌ژنی یا حذف‌شدگی‌ها یا مضاعف‌شدگی‌های تعداد کمی از نوکلئوتیدها هستند. واکنش زنجیره‌ای پلیمرز و هیبریدسازی با الیگونوکلئوتیدهای اختصاص برای همه جهش، جهت شناسایی آسان و سریع حاملین هتروزیگوت و جنین‌های مبتلا هموزیگوت به کار می‌روند.

کاربرد نشانگرهای پیوسته در تشخیص مولکولی: برای شناسایی جهش غیرمستقیم است، حتی وقتی که فرد از چندشکلی‌های آموزنده در ژن مسئول یک نقص ژنتیکی استفاده می‌کند. استفاده از نشانگر پیوسته برای تعقیب توارث نوعی ژن جهش‌یافته احتمال نوتر کیبی بین نشانگر ژنتیکی و جهش واقعی را به همراه دارد. ژن‌های بسیار بزرگ مثل ژن DMD، استثناء این تعمیم است.

ژنتیک و جامعه

غربالگری جمعیت شیوه‌ای برای شناسایی افراد دارای ژنوتیپ‌های خاص مرتبط با یک بیماری ژنتیکی یا مستعد کننده به نوعی بیماری ژنتیکی است.

غربالگری نوزادان، برنامه‌های دولتی، برای شناسایی شیرخواران مبتلا به آن دسته از اختلالات ژنتیکی است که درمان زودهنگام آنها می‌تواند جلو عوارض را بگیرد و یا حداقل آنها را کاهش دهد. مثل دو بیماری ارثی، گالاکتوزمی و فیل کتونوری (pku) و اختلالات دیگر مثل کم‌خونی سلول داسی کمبود بیوتینیداز، هیپرپلازی مادرزادی آدرنال و اختلالات گوناگون متابولیسم اسیدهای آمینه، با شیوع کمتری، از برنامه‌های غربالگری نوزادان است.

غربالگری بالغین در مورد بیماری‌هایی مثل هموکروماتوز که نسبتاً شایع است و زیادی کل بار آهن موجب صدمه دائمی

احتمالات مندلی، احتمال قبلی حامل بودن فرد مشاوره‌کننده را از ۲۵ درصد به صرفاً ۳ درصد کاهش داده است.

مواد مجزای اختلالات وابسته به X: از آنالیز بایزین برای برآورد احتمال حامل بودن در بیماری‌های کشنده وابسته به X مانند DMD یا کمبود اورنیتین ترانس کاربامیلاژ، استفاده کرد.

اختلالاتی دارای نفوذ ناکامل: برای برآورد خطر عود اختلالات با نفوذ ناکامل، احتمال آن ارائه فردی ظاهراً طبیعی در واقع حامل ژن جهش‌یافته مورد نظر باشد. باید در نظر داشت.

اختلالاتی با تظاهر دیر هنگام بسیاری از بیماری‌های اتوزومی غالب، مشخصاً شروع دیررس بعد سن تولیدمثل نشان می‌دهند. بنابراین در آنالیز بایزین، خطر ابتلا فرد مشاوره‌کننده را سریع محاسبه نمی‌کنیم بلکه قدمی به نسل قبلی بر می‌گردیم. محاسبات را برای یکی از اجداد انجام می‌دهیم و از آن به عنوان پایه‌ای برای احتمال قبلی خود مشاوره‌کننده استفاده می‌نماییم.

خطر عود تجربی فراوانی مشاهده شده یک‌بار عود است که برای بیماری‌هایی دارای جزء ژنتیکی قوی و تجمع خانوادگی ارائه دهند، مثل لب‌شکری و کام‌شکری، بیماری مادرزادی قلب و مننژیومیلوس. برای کاربرد ارقام آن برای خانواده خاص باید احتیاط شود. (۱) خطر واقعی عود ممکن است عملاً بیشتر یا کمتر از حد متوسط باشد که محاسبه می‌شود. (۲) و چون از تاریخچه برای پیش‌بینی بروز آینده بیماری استفاده می‌شود؛ اطلاعات مربوط به گذشته ممکن است صادق نباشد.

مشاوره ژنتیکی برای هم‌خونی: دو نکته مهم دارد: (۱) خطر نسبی تولد فرزند غیرطبیعی برای والدین خویشاوند بیشتر از غیرخویشاوند است، اما این خطر هنوز کاملاً کم محسوب می‌شود و اختلالات شامل اتوزومی تک‌ژنی و هم طیف کامل اختلالات تک‌ژنی و صفات پیچیده است. (۲) هر زوجی، چه هم‌خون و چه غیرهم‌خون که فرزند مبتلا به نوعی اختلال اتوزوم مغلوب به دنیا می‌آورند، با ۲۵ درصد خطر عود در بارداری‌های بعدی خود مواجه‌اند.

کاربرد ژنتیک مولکولی در تعیین خطر عود: امروز با آنالیز DNA، بسیاری از ژن‌های بیماری‌زا مستقیم در حاملین و افراد مبتلا شناسایی شده است. دو روش اصلی برای برآورد خطر به کمک آنالیز DNA وجود دارد: (۱) از طریق شناسایی مستقیم جهش با استفاده از ژن CDNA یا کاوشگرهای صنعتی که روشی سریع، دقیق و نسبتاً غیرتهاجمی‌اند و زمانی کاربرد دارند که جهش‌های مسئول یک اختلال خاص شناخته شده باشند. (۲) استفاده از نشانگرهای دارای پیوستگی نزدیک که به‌طور غیرمستقیم انجام می‌شود، در شرایط نسبتاً سخت، به‌خوبی عمل می‌کند: الف) پیوستگی نزدیک بین جهش و نشانگر وجود داشته باشد. ب) خانواده آموزنده باشد؛ یعنی اعضا مهم خانواده برای مطالعه



فصل ۱۵ | تشخیص قبل از تولد

ج) PGD در هفته ۱۲ حاملگی از طریق آمیو سنتز انجام می شود.
د) برای بیماری هایی مانند آلبینیسم، PGD قابل انجام است.

۴- در بیماری مول هیداتیدفرم کدام گزینه صحیح است؟
(پزشکی شهریور ۹۴)

الف) منشأ والدین مول کامل، مادری است.

ب) مول کامل ۶۹ کروموزومی است.

ج) در مول ناقص، جنین ایجاد می شود.

د) خطر بدخیمی در مول کامل خیلی کم است.

۵- اشکال اصلی تشخیص در استفاده از eDNA کدام است؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) آلودگی با DNA منشأ مادری

ب) آلودگی با سلول های جنینی

ج) وجود DNA در خون مادر

د) مقدار بسیار زیاد DNA با منشأ جنینی در خون مادر

۶- کدام گزینه در مورد سطح آلفا فئوپروتئین در سرم مادری به ترتیب مربوط به یک جنین مبتلا به تریزومی ۲۱ و جنین مبتلا به نقص لوله عصبی (NTD) باز، صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) در هر دو کاهش می یابد.

ب) در اولی افزایش و در دومی کاهش می یابد.

ج) در اولی کاهش و در دومی افزایش می یابد.

د) در هر دو افزایش می یابد.

۷- در کدام یک از روش های تشخیصی پیش از تولد زیر، زودتر از بقیه می تواند نمونه گیری انجام داد؟
(پزشکی شهریور ۹۴)

الف) کوردو سنتز

ب) آمیو سنتز

ج) CVS

د) فتوسنتز

۸- در سونوگرافی جنین، آترزی یا بسته بودن دوازدهه با کدام یک از سندرم های زیر می تواند همراهی داشته باشد؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) تریزومی ۱۳

ب) تریزومی ۱۸

ج) تریزومی ۲۱

د) تریزومی ۱۶

۹- کدام عبارت در مورد PGD صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) PGD و PND می توانند با استفاده از نمونه خون مادری که روشی غیرتهاجمی است انجام گیرند

ب) کاربوتایپینگ و PCR می توانند در PGD مورد استفاده قرار گیرند

ج) تا پایان ماه چهارم بارداری برای دادن پاسخ نتیجه تست PGD فرصت وجود دارد.

کبد پانکراس و قلب می شود، مفید است. غربالگری را می توان با شناسایی مستقیم آلل های جهش یافته یا با اندازه گیری نوعی پارامتر بیوشیمیایی مانند اشباع ترانسفرین، انجام داد.

غربالگری افراد هتروزیگوت: برخلاف غربالگری نوزادان و بالغین، هدف اصلی آن شناسایی افرادی است که خود سالم اند اما در معرض خطر به دنیا آوردن فرزندی مبتلا به نوعی بیماری شدید اتوزوم مغلوب یا وابسته به X هستند. تاکنون به طور معمول فقط برای بیماری تی - ساکس و کانائون به کار رفته است که اثر چشم گیر در کم کردن بروز آنها داشته است.

امکان پذیر بودن شناسایی مستقیم جهش های شایع CFTR، امکان غربالگری هتروزیگوت های CF را به وجود آورد.

غربالگری قبل از تولد: شامل دو آزمایش است: آنالیز کروموزومی به علت سن بالا مادر و آلفا فئوپروتئین یا غربالگری سه تایی مادر

یوژنیک: به بهبود بخشیدن یک جمعیت از طریق انتخاب صرفاً بهترین نمونه های آن برای پرورش اطلاق می شود.
دین ژتیک: متضاد یوژنیک زوال در سلامت یک جمعیت بر اثر اقداماتی که تجمع آلل های مضر را مقدور می سازد.

پرسش های فصل ۱۵

۱- مهم ترین عامل سقط جنین های مکرر چیست؟
(پزشکی شهریور ۹۳)

الف) بیماری های تک ژنی وابسته به X

ب) بیماری های چندعاملی

ج) بیماری های تک ژنی

د) ناهنجاری های کروموزومی

۲- کدام گزینه در مورد سطح آلفا فئوپروتئین در سرم مادری به ترتیب مربوط به یک جنین مبتلا به تریزومی ۲۱ و جنین مبتلا به نقص لوله عصبی (NTD) باز، صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) در هر دو کاهش می یابد.

ب) در اولی افزایش و در دومی کاهش می یابد.

ج) در اولی کاهش و در دومی افزایش می یابد.

د) در هر دو افزایش می یابد.

۳- کدام گزینه در خصوص PGD و PND درست است؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) در PND بهترین نمونه، گرفتن یک سلول از مورولا می باشد.

ب) PND از طریق نمونه گیری از خون مادر در هفته ۳۰ حاملگی انجام می شود.



GBS ژنتیک

(د) انتقال (توارث) دوقلو زایی همسان توسط پدر یا مادر امکان پذیر نیست.

۱۳- بافت هیپوتالامی فرم مولهای ناقص (بخشی) در انسان دارای چند کروموزوم بوده و منشأ والدین آنها چگونه است؟ (اسفند ۹۶ از کتاب جامع سؤالات)

الف) ۹۲ کروموزوم، ۶۹ مادری (ب) ۶۹ کروموزوم، ۴۶ مادری
ج) ۶۹ کروموزوم، ۴۶ پدری (د) ۹۲ کروموزوم، ۶۹ پدری

۱۴- درمان پیش از تولد در ارتباط با کدام یک از بیماریهای زیر گزارش شده است؟ (پزشکی شهریور ۹۷)

الف) فیروز کیستی

ب) آکندروپلازی

ج) دیستروفی میوتونیک

د) نقص ایمنی مرکب شدید (SCID)

۱۵- شایع ترین اختلال کروموزومی موجود در سقطهای خودبه خودی در سه ماهه اول بارداری کدام است؟ (پزشکی شهریور ۹۷)

الف) Triploidy (ب) Monosomy

ج) Tetrasomy (د) Trisomy

۱۶- درمان پیش از تولد در ارتباط با کدام یک از بیماریهای زیر گزارش شده است؟ (پزشکی شهریور ۹۷)

الف) فیروز کیستی (ب) آکندروپلاستی

ج) دیستروفی میوتونیک (د) نقص ایمنی مرکب شدید (SCID)

(د) PGD می تواند برای کلیه اختلالات ژنتیکی که در آنها عامل ژنتیکی شناخته می باشد به کار برده شود.

۱۰- کدام یک از ژنهای زیر در تعیین جنسیت انسان نقش دارند؟ (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) FGF9, HGA, MED2

ب) TSG10, GFR, SOX1

ج) SRY, P53, TNF1

د) SRY, WNT4, SOX9

۱۱- VNTR و STR در کدام یک از موارد زیر کاربرد دارد؟ (ژنتیک اسفند ۹۵)

الف) در بررسی Maternity و آلودگی های عفونی جنین

ب) کاهش ADO در تشخیص قبل تولد PND

ج) در تشخیص آلودگی میکروبی و سلولی در PND

د) در پزشکی قانونی (Paternity) و Linkage analysis

۱۲- در مورد دوقلو زایی، گزینه صحیح کدام است؟ (اسفند ۹۶ از کتاب جامع سؤالات)

الف) میزان بروز دوقلو زایی در فرزندان حاصل از IVF حدود ۵-۲ برابر بیشتر است.

ب) دوقلو زایی غیر همسان با جنسیت متفاوت، امکان پذیر نیست.

ج) تقسیم دیر هنگام پس از روز چهارم بارداری منجر به ایجاد

دوقلو های به هم چسبیده می شود.

پاسخ نامه فصل ۱۵

الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۵	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۴	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۳	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۲	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱
الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۰	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۹	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۸	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۷	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> ۶
الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۵	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۴	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۳	الف ب ج د <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۲	الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۱
الف ب ج د <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ۱۶				

نمایه

۷۷	بیماری تی - ساکس	۲	آکروسانتريک
۵۵	بیماری شار کوت - ماری - توت	۵۴	آکندروپلازی
۱۰۳	بیماری های با توارث پیچیده	۵۴	آلزایمر
۱۰۳, ۵۸	بیماری هیرشپرونک	۲	آلل
		۲۲	آلل جهش یافته
۴	پاکتین	۲۲	آلل وحشی یا طبیعی
۴۲	پروژه ژنوم انسانی	۱۱۸	آمینوستز
۳	پروفاز	۳	آنافاز
۳	پرومتافاز	۱۰۱	آنالیز پیوستگی
۱۵	پلاسمیدها	۱۹	آنالیز توالی DNA
		۴۴	آنوپلوئیدی
۶۲	تالاسمی		
۸	ترجمه	۸	ابر خانواده ایمونوگلوبولین
۹	تقویت کننده ها	۲۵	اختلالات متأثر از جنسیت
۲	تلوسانتريک	۱۱۷	استیوتروفوبلاست
۳	تلوفاز	۲۵	الگوی وراثت اتوزومی غالب
		۲۵	اندازه گیری هم خونی
۴۰	جریان زن		
۳۸, ۳۲	جهش	۱۵	باکتریوفاز لامبدا
		۱۶	برومیداتیديوم
۲۲	چندشکلی لکوسی	۱۰۴	بیماری آلزایمر (AD)



GBS ژنتیک

۱۱۷	سونوگرافی	ح	حذف‌شدگی‌ها
۱	سیتوژنتیک	خ	
۴۳	سیتوژنیک بالینی	د	خطر نسبی
۱۰۱	ضرب همبستگی	ر	درج‌شدگی‌ها
۲۶	فرضیه لیون	ز	دیابت شیرین
۲۲	فنتیپ	ژ	دیاکینز
۵۶	فیروز کیستیک	ث	دیپلوتن
۳۷	قانون هاردی - واینبرگ	س	دیزومی تکوالدی
۱۰۸	کارسینوم پاپیلاری ارثی کلیه		دیس کوندروپسیستوزیس
۱۰۷	کارسینوم‌ها		رتینوبلاستوم
۱۵	کسمیدها		
۱۶	کاوشگرهای اسیدنوکلئیک		زیگوتن
۱۵	کتابخانه‌های ژنومی		
۱,۵۱	کروموزوم		ژن درمانی
۲۹	کروموزوم میتوکندریایی		ژنوتیپ
۹	کروموزوم میتوکندریایی		
۱۵	کروموزوم‌های مصنوعی باکتریایی (BACs)		
۱۵	کروموزوم‌های مصنوعی مخمر (YAC)		
۱۱۷	کوردوستز		سارکوما
۱۴	کولون‌سازی مولکولی		ستیغ عصبی
۳۸	گزینش		سرطان غریپولیپوزی ارثی کولون
۱۰۵	لب‌شکری و کام‌شکری		سرطان فامیلی کولون
۴	لیپوتن		سندرم اومن
۱۶	لکه‌گذاری ساترن		سندرم پراذر - ویلی
۱۷	لکه‌گذاری نورترن		سندرم داوون
۱۰۸	لنفوم بور کیت		سندرم سن فیلپو
۵۵	لوسمی میلوژن مزمن		سندرم فریاد گربه
			سندرم کلاین فلتز
			سندرم لش - نیهان
			سندرم لی - فرامنی
			سندرم هورلر
			سندرم واردنبورگ

125



medicalism



[HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran](https://t.me/Doctor_MIB_iran)





medicalism



[HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran](https://t.me/Doctor_MIB_iran)

Gist of Basic Sciences

Emery's. Elements of Medical Genetics

Compiled By:

Tahereh Eshghi

BSc, MD, MPH

Director of Editor:

Seyyed Mohammad Piri

BSc, MD, MPH



medicalism



[HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran](https://t.me/Doctor_MIB_iran)

Gist of Basic Sciences

Emery's. Elements of Medical Genetics

Compiled By:

Tahereh Eshghi

BSc, MD, MPH

Director of Editor:

Seyyed Mohammad Piri

BSc, MD, MPH